

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-NORD

Année 1978 - N° 303

LEISHMANIOSE VISCERALE

(A PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LES HOPITAUX LYONNAIS ENTRE 1960-1978)

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERN Geneviève

née le 24 Février 1942

à BOURG-EN-BRESSE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-NORD

Année 1978 - N°

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

(A PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LES HÔPITAUX LYONNAIS ENTRE 1960-1978)

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERN Geneviève

née le 24 Février 1942

à BOURG-EN-BRESSE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON-NORD

Année 1978 - N°

LEISHMANIOSE VISCERALE

(A PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LES HOPITAUX LYONNAIS ENTRE 1960-1978)

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERN Geneviève

née le 24 Février 1942

à BOURG-EN-BRESSE

Année 1978 - 79

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

(A PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LES HOPITAUX LYONNAIS ENTRE 1960-1978)



THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 7 juillet 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERN GENOVIÈVE

née le 24 Février 1942

à BOURG-EN-BRESSE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

FACULTE DE MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD.

-:-:-:-:-

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE	GRANGE-BLANCHE :	Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)
	ALEXIS CARREL :	Directeur : Professeur MORNEX
	SUD-OUEST :	Directeur : Professeur NORMAND
	LYON-NORD :	Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)
		Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORBE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. GALLET J. Dr. ENSAM

OBSERVATOIRE : Directeur M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mlle COMTE-BELLOT.

-:-

JE DEDIE CETTE THESE,

A MA GRAND'MERE,

A MA MERE,

A MON PERE,

A tous deux en témoignage de ma
profonde affection.

A PHILIPPE,

Avec tout mon amour.

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0001

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. COUDERT

Professeur de Parasitologie et de Pathologie exotique
à la Faculté de Médecine de Lyon.

*Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Il nous a accueillie avec une grande bienveillance.
Nous le prions de trouver ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Nous connaissons la clarté et la rigueur de son enseignement, nous avons découvert et apprécié sa grande disponibilité, la simplicité de son accueil, la sûreté de son jugement.

Nous le remercions d'avoir été notre guide tout au long de ce travail. Qu'il trouve ici notre plus profonde gratitude.

Monsieur le Professeur GILLY

Nous avons le privilège de profiter de ses qualités d'enseignant. Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé BRYON

Nous avons pu bénéficier de son enseignement. Nous le remercions très vivement d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Mademoiselle le Docteur MOJON

Elle est à l'origine de ce travail, elle nous a accueillie avec gentillesse et nous a guidée efficacement tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'elle veuille bien accepter ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur COURJON

Monsieur le Professeur CUILLERET

Monsieur le Professeur JOUVENCEAUX

Monsieur le Professeur TRAEGER.

Nous remercions Messieurs les Professeurs

BERTOYE
BETHENOD
FRANCOIS
GILLY
JEUNE
MONNET
REVOL,

*qui nous ont accueillie dans leur service et nous ont
permis de consulter leurs observations.*

-:-

*Nous remercions tous ceux qui nous ont aidée pour la
rédaction de ce travail et plus particulièrement :*

Monsieur le Professeur J.P. REVILLARD
Monsieur le Docteur J.L. TOURAINÉ
Monsieur le Docteur TRAN MANH SUNG
Monsieur PICHOT

Madame LIOU

*Son sourire et sa très grande gentillesse
nous ont permis de ne jamais perdre courage.*

-:-

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur COUDERT

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GARIN
 Monsieur le Professeur GILLY
 Monsieur le Professeur Agrégé BRYON
 Mademoiselle le Docteur MOJON

LEISHMANIOSE VISCERALE

[illegible]

(A propos de 11 observations

recueillies dans les Hôpitaux Lyonnais entre 1960 - 1978)

I. QU'EST-CE QUE LA MALADIE LEISHMANIENNE ?

- les différentes leishmanies.
- spectre de la maladie leishmanienne.
- les grands traits immunologiques de la maladie.

II. LES ANTIGENES PARASITAIRES.

III. ROLE DU TERRAIN DANS L'EXPRESSION DE LA MALADIE.

IV. SPECIFICITE HOTE-PARASITE.

V. MECANISMES D'ECHAPPEMENT AU PHENOMENE IMMUN.

A. ARTIFICES PROPRES AU PARASITE :

- acquisition d'antigènes d'hôte.
- survie et prolifération des leishmanies dans les macrophages.
- phénomène de variation antigénique.
- séquestration intra-cellulaire.

B. ACTION PROPRE DU PARASITE SUR LA REPOSE IMMUNE :

- les antigènes solubles.
- l'immunosuppression.
- sécrétion par le parasite d'un facteur immuno-suppresseur.
- auto-anticorps.

VI. CONCLUSION.

I. QU'EST-CE QUE LA MALADIE LEISHMANIENNE ?

=====

- Les différentes leishmanies :

La leishmaniose viscérale est l'objet de recherches de la part des plus grands chercheurs internationaux et semble être le chef de file d'un groupe de maladies chroniques, induites par des parasites intracellulaires, dans lesquelles on peut observer une rupture de l'équilibre entre les différentes composantes de la réponse immune de l'hôte.

L'infestation de l'homme se fait par la piqure d'un phlébotome ; les formes non flagellées ou amastigotes de leishmania Donovan se logent habituellement dans les macrophages, surtout ceux des viscères profonds. Ces amastigotes se multiplient et envahissent progressivement le foie, la rate et la moelle osseuse. En l'absence de traitement spécifique, l'évolution se fait habituellement vers la mort.

Il semble qu'à l'heure actuelle, on remette en question les essais de classification des leishmanioses au point de vue clinique :

- les leishmanies en cause sont morphologiquement indiscernables.
- aucun test immunologique ne permet à ce jour de différencier formellement une souche provenant d'une forme viscérale, d'une autre provenant d'une forme cutanée.
- les vecteurs sont toujours des phlébotomes.
- l'anatomopathologie et la pathogénie des lésions sont très comparables.
- la thérapeutique est la même.

- les enquêtes épidémiologiques prouvent que des foyers de leishmanioses réputées uniquement cutanées peuvent abriter des malades atteints de formes viscérales et vice versa.

- des modes exceptionnels de transmission ont réalisé des "expériences" intéressantes pour la compréhension de la maladie :

. un mari, mal guéri d'un kala-azar, transmet à sa femme une leishmaniose cutanée vulvaire (SYMMERS)

. un donneur de sang, porteur d'une lésion cutanée, transmet à l'enfant qui reçoit son sang, une leishmaniose viscérale (44) (ANDRE).

Le seul caractère différentiel fondamental est aujourd'hui le pouvoir pathogène pour l'homme. C'est justement à cause des formes de passage observées chez lui, que l'on est en droit de douter de ces différences (43) (SIROL-VEDY).

On peut donc penser, que l'expression clinique tient peut-être aussi au mode d'inoculation, au terrain rencontré, à la réaction individuelle de l'hôte, plus qu'à d'autres critères.

- Spectre de la maladie leishmanienne :

Quoi qu'il en soit, la maladie leishmanienne, comme la lèpre, semble présenter un large éventail de formes particulières ; c'est une maladie à spectre horizontal, avec possibilité d'évolution d'un pôle de basse résistance, donc très évolutive et généralisée, à un pôle de haute résistance, donc très limitée et spontanément régressive (35) (MAUEL-BEHIN).

Pour les leishmanioses cutanées :

DCL ou leishmaniose cutanée diffuse
(comparable à la lèpre lèpromateuse)

POLE ANERGIQUE

(ANERGIE DE LA
COMPOSANTE
CELLULAIRE)

- test à la leishmanine négatif
- dans les lésions : macrophages bourrés de leishmanies
- absence d'infiltration lymphocytaire
- anticorps mis en évidence dans beaucoup de cas par les méthodes d'HAP ou d'IMF
- contrôle normal des autres infections intercurrentes, avec réponse normale à la lèpromine et à la tuberculine.

BO ou bouton d'Orientou Saldana (bouton de un an)

- on assiste à une augmentation de l'infiltration des lymphocytes
- en parallèle, diminution du nombre des parasites.

LR ou leishmania recidiva
(comparable à la lèpre tuberculoïde)

POLE

ALLERGIQUE

- on assiste à une modification des macrophages qui passent d'un aspect épithélioïde à un aspect pouvant aller jusqu'à l'aspect tuberculoïde
- les lésions ne guérissent pas
- il y a peu de parasites dans les lésions
- tests cutanés + + + (réponse cellulaire intacte ou même augmentée).

Il en est de même pour les leishmanioses viscérales :

C'est la réponse immunologique de l'hôte qui permet l'extension ou non de la maladie, ce qui a mené TURK et BRYCESON en 1971 à considérer que le kala-azar est l'équivalent viscéral des DCL.

On retrouve bien en effet dans le kala-azar, la même anergie au niveau de la composante cellulaire :

- parasites présents dans le foie, la rate et la moelle osseuse.
- pas d'atteinte cutanée apparente ?

Il semble qu'à ce sujet, tous les auteurs ne soient pas du même avis, les médecins soviétiques ont pu apporter la preuve d'une lésion cutanée unique, vrai "chancre d'inoculation", où le parasite se multiplie d'abord avant d'envahir le reste de l'organisme (44) (GOLVAN).

- les anticorps sont présents, mais n'empêchent pas la prolifération du parasite.
- tests cutanés négatifs : leishmanine, tuberculine...
- réaction cellulaire nulle.

- Les grands traits immunologiques de la maladie :

Ainsi donc, la leishmaniose viscérale est associée à de nombreuses anomalies immunologiques :

- il existe une dépression générale des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée : on trouve bien sûr une réponse négative à l'antigène leishmanien, mais de plus, élément qui n'existe pas dans les DCL, la réponse est également négative vis à vis d'antigènes, tels la candidine, la tuberculine...

- Cette dépression va persister pendant toute la durée d'évolution de la maladie, mais dès que la guérison thérapeutique est obtenue, on assiste à une positivation des tests cutanés.

- Il existe également une dépression profonde des tests in vitro de l'hypersensibilité retardée :

- baisse importante de la réponse blastique aux lectines (PHA, ConA, PWM).

- diminution de la réponse en culture mixte lymphocytaire.

- il est par contre intéressant de noter que cette dépression est uniquement fonctionnelle puisque le nombre de lymphocytes périphériques T et B, formant des rosettes, reste normal (41) (UGAZIO).

- du côté humoral, par contre, on a une augmentation considérable du taux des globulines, portant principalement sur la fraction gamma. Ces anticorps correspondent pour la plus grande part à des anticorps non spécifiques. Ces anticorps peuvent être mis en évidence par les techniques standards ; les résultats d'une façon générale reflètent bien mal la réponse immune, ce qui montre qu'en plus des immunoglobulines non spécifiques, le parasite entraîne la production d'anticorps spécifiques, sans action protectrice ; ces anticorps pouvant être dirigés contre des sérotypes du parasite présent au début de l'infection, contre des antigènes solubles, contre différents métabolites et produits de dégradation non présents à la surface du parasite vivant, intact et donc totalement inefficaces pour sa destruction spécifique (35) (MAUEL-BEHIN).

• ces anticorps ne sont pas protecteurs pour l'hôte, comme le montrent les expériences de transfert passif ; ils sont dus à une activité de synthèse continue, de la part d'un système réticulo-histiocytaire hypertrophié et malade. Le taux élevé de ces anticorps trahit la présence du parasite ou celle d'antigènes parasitaires, si bien que tant que leur taux reste élevé, on ne peut parler de véritable guérison, même si le tableau clinique est rassurant (1) (ZUCKERMAN).

On ne peut s'empêcher de rapprocher ce tableau immunologique de celui du lupus érythémateux disséminé et de celui de la lèpre lèpromateuse :

on y trouve une situation identique à celle de la leishmaniose viscérale, avec une usine à anticorps circulants, dépendant des plasmocytes et des lymphocytes B, fonctionnant à plein rendement et en revanche un couple lymphocyte T - macrophage se révélant incompetent à détruire les leishmanies (25) (SAINT-ANDRE).

Après guérison, il semble qu'une immunité se développe c'est à dire la capacité de résister à une infection ultérieure. Cette immunité persiste longtemps, plus de dix ans, sinon toute la vie.

Cette immunité de réinfection ne s'exerce que vis à vis d'antigènes homologues, c'est à dire vis à vis des différentes souches géographiques de L. Donovanii (40) (GARIN).

Par contre, il n'existe pas d'immunité croisée avec L. Tropica, alors qu'apparemment les leishmanies partagent un certain nombre d'antigènes.

Il faut noter que si le traitement n'a pas entraîné une éradication complète des parasites, on peut assister au développement de lésions cutanées : PKADL ou leishmanides post-kala-azar, contenant peu de parasites. Ces formes ont surtout été observées au Soudan, en Ethiopie, en Irak et aux Indes (GOLVAN).

II. LES ANTIGENES PARASITAIRES

=====

On a pensé pendant longtemps que les antigènes parasitaires n'étaient pas immunogènes. En fait l'analyse des antigènes, montre que le parasite est formé d'une mosaïque très complexe d'antigènes et qu'il existe, au sein de cette mosaïque, des antigènes hautement spécifiques, très immunogènes, responsables de la production d'anticorps décelables par les techniques sérologiques habituelles.

Il convient de distinguer :

- d'une part, les antigènes somatiques ou de structure. A côté de déterminants antigéniques hautement spécifiques, nous y trouvons un certain nombre de structures antigéniques communes et non spécifiques, responsables des réactions croisées de groupe ou d'espèces. Il faut noter que ce potentiel antigénique peut être modifié dans le temps par les possibilités d'adaptation du parasite à son hôte.

- d'autre part des antigènes exogènes ou métaboliques, représentés par les sécrétions libérées par le parasite au cours de sa pénétration dans les tissus de l'hôte, sa croissance et son développement. En règle générale, les antigènes les plus immunogènes sont les antigènes métaboliques (46) (CORDELIER).

Dans le cas de la leishmaniose viscérale, on assiste donc à une association hôte-parasite qui se tolère parfaitement, alors que le caractère immunogénique du parasite devrait induire de la part de l'hôte, une réaction de rejet.

"On peut raisonnablement penser que le parasite intervient de façon active dans la régulation de la réponse immune qu'il a lui-même suscitée. Sans finalisme excessif, il faut noter toutefois que la régulation s'opère toujours dans un sens favorable à la survie du parasite, soit en réduisant la réactivité des populations lymphocytaires, soit en détournant la production d'anticorps.

Bien plus, ce modèle d'équilibre que constitue cette association hôte-parasite, constitue un modèle privilégié d'analyse des divers mécanismes de régulation de la réponse immune''.

(Ref. 32) CAPRON.

-:-

III. ROLE DU TERRAIN DANS L'EXPRESSION DE LA MALADIE

=====

La maladie leishmanienne semble être le résultat de deux évènements :

- action toxique, directe, du parasite sur l'hôte.
- réponse de l'hôte au parasite, exprimée en particulier par la réponse immune.

En règle générale, on pense que les leishmanies jouent un rôle toxique vraiment très minime chez l'homme, sauf dans les étapes ultimes du kala-azar, lorsque la masse parasitaire gêne les fonctions du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Alors à quoi est due la maladie leishmanienne ? Peut-on penser que c'est en grande partie la réponse immune de l'hôte qui est responsable de la maladie ?

LIEVRE, dans sa thèse en 1963, écrit que selon le terrain on observe "une inoculation abortive sans suite locale ou générale, une lésion locale plus ou moins étendue, un essaimage ou une atteinte viscérale".

A l'appui de cette affirmation, l'observation faite par HOOGSTRAAL et HEYNEMAN en 1969 au Soudan, à savoir qu'une souche de leishmania, de sérotype identique, peut entraîner une leishmaniose inapparente, à foyer cutané, chez les Américains bien nourris, mais entraîne une leishmaniose viscérale sévère, avec anémie, hypergammaglobulinémie et taux de mortalité élevé chez les tribus natives du Soudan.

A propos d'une observation Tchadienne, associant leishmaniose muqueuse et viscérale, SIROL et VEDY concluent :

"Les conditions de terrain, de climats, de nutrition, d'agression et de résistance, tout ce qui sollicite et provoque une réponse de l'organisme adaptée à sa défense prêtent à la maladie leishmanienne, en fonction même de

la juste adaptation de cette réponse, des parures à tel point variées que l'on risque de ne voir qu'elles, de les multiplier à l'envie et d'oublier qui les porte"

(Ref. 43) (SIROL-VEDY).

Une prédisposition génétique au kala-azar n'a pas été démontrée ; la forme particulière que prend la réponse immune dépend probablement :

- de la capacité génétique de l'individu à répondre, mais aussi

- de l'âge : on a remarqué que le sérum de sujets normaux, possède envers les leishmanies viscérales, un pouvoir lytique, absent jusqu'à l'âge de six ans (en France, le maximum de fréquence du kala-azar se situe chez les enfants de moins de trois ans).

- de l'état nutritionnel
- de l'état du système lymphatique
- d'infections intercurrentes
- du climat
- de l'environnement végétal et animal.

Certains auteurs affirment actuellement que tout kala-azar débute par une lésion cutanée ; donc, on a une progression clinique dans le temps d'une même maladie ; l'explication de cette transformation devant être recherchée dans les mécanismes immunologiques et dans la résistance extrêmement variable de l'organisme aux causes qui l'agressent. La dissémination viscérale des leishmanioses n'étant possible qu'à partir du moment où les défenses immunitaires perdant de leur efficacité, deviennent impuissantes à contenir le parasite dans le revêtement cutané où il a été inoculé (Ref. 43) (SIROL-VEDY).

IV. QU'EST-CE QUI DETERMINE LA SPECIFICITE HOTE-PARASITE ?

=====

La résistance à des infections parasitaires est le plus souvent attribuée à l'immunité naturelle, caractéristique de l'espèce, ne dépendant pas de l'exposition au parasite.

Ainsi, sur 8000 espèces de protozoaires parasites, 20 seulement sont pathogènes pour l'homme. Donc, il existe des facteurs qui déterminent la compatibilité hôte-parasite :

- pourquoi L. Enriettii se développe-t-elle chez le cobaye et non chez l'homme ?

- pourquoi également L. Donovanii se développe-t-elle chez la souris et non pas L. Enriettii ?

On ne sait pas si la leishmanie a besoin pour sa survie d'un enzyme particulier ? Se peut-il que chez certaines espèces, les substances nécessaires à la survie des leishmanies, contiennent en même temps des substances léthales ? (Ref. 38) (BRYCESON).

Ainsi, le devenir des leishmanies dans les macrophages activés paraît être variable en fonction de la spécificité hôte-parasite :

- les macrophages activés de cobaye ne tuent pas L. Enriettii.

- les macrophages activés de souris ne tuent pas L. Tropica.

Il semble que le parasite qui est infestant pour un hôte (L. Enriettii pour le cobaye, L. Tropica pour la souris), ait développé la capacité de résister au pouvoir lytique des macrophages activés de cette espèce particulière. Par contre, le parasite est rapidement détruit dans les cellules activées d'un hôte insensible (MAUEL-BEHIN).

V. MECANISMES D'ECHAPPEMENT AU PHENOMENE IMMUN

=====

Lorsque le parasite a trouvé un terrain particulièrement propice à son développement, il va se multiplier, mais ce développement doit normalement être enrayé par la réponse immune de l'hôte.

On pense actuellement que :

- soit le parasite, par des artifices qui lui sont propres, échappe à la réponse immune qu'il a lui-même provoquée.

- soit le parasite agit lui-même sur la réponse immune, pour la modifier, voire la supprimer.

A. ARTIFICES PROPRES AU PARASITE LUI PERMETTANT D'ECHAPPER A LA REPONSE IMMUNE QU'IL A PROVOQUE :

a) Acquisition d'antigènes de spécificité indentique à celle de l'hôte :

Un parasite qui a été longtemps en contact avec une espèce particulière d'hôte, peut acquérir des antigènes de surface identiques aux déterminants de l'hôte, le système immun pourrait ainsi avoir bien du mal à le détecter (Ref. 35) (MAUEL-BEHIN).

Cette situation du parasite continuant à se développer, face à une réponse immune, ressemble étrangement à celle des tumeurs : celles-ci, en effet, paraissent insensibles à la réponse, et sont pourtant porteuses d'antigènes qui stimulent cette réponse.

Il a été clairement démontré que les parasites ont la possibilité d'acquérir des antigènes communs à ceux de leur hôte. Cette acquisition semble actuellement résulter de deux mécanismes possibles :

- l'antigène peut être synthétisé par le parasite lui-même.

- l'antigène peut être produit par l'hôte et secondairement incorporé de façon sélective par le parasite.

De tels constituants de l'hôte peuvent altérer l'accessibilité aux antigènes de la membrane du parasite. Cela empêcherait les anticorps humoraux de former un réseau de surface, essentiel pour fixer le complément et s'unir aux macrophages (Ref. 35) (MAUEL-BEHIN). Malheureusement, très peu de choses sont connues à propos de ces antigènes d'hôtes, sauf dans le système parasitaire des schistosomes. On ne peut affirmer actuellement que les leishmanies utilisent cet artifice pour échapper à la réponse immune.

b) Survie et prolifération des leishmanies dans les macrophages :

La survie de certains parasites intracellulaires, dépend souvent d'un équilibre délicat. Les leishmanies envahissent les mononucléaires du système réticulo-endothélial de l'hôte et les cellules phagocytaires qui constituent la première ligne de défense cellulaire de l'hôte contre l'envahissement par les micro-organismes.

Le rôle habituel des macrophages, en cas d'agression par un parasite, est de protéger l'organisme contre l'invasion d'une cellule étrangère à l'organisme ; il semble que le macrophage soit capable de reconnaître ce qui est "non self", probablement à l'aide de constituants sériques. La première étape comporte l'ingestion de la particule dans une vacuole ou phagosome ; ensuite il y a accollement de la paroi des lysosomes à celle de la vacuole de phagocytose, puis ces parois fusionnent, établissant une libre communication entre lysosomes et phagosome, permettant le déversement des enzymes lysosomiaux.

De récentes investigations ont pu montrer que les leishmanies non seulement persistent, mais de plus se multiplient à l'intérieur des phagosomes. Cette situation que l'on retrouve pour de nombreuses bactéries, était expliqué pour ces dernières, par le fait qu'il n'y a pas de fusion lysosomes-phagosome : c'est ce que l'on observe pour M. tuberculosis et Toxoplasma gondii. Il n'en est rien pour les leishmanies (ainsi que pour M. lepraemurium). On a pu montrer en effet récemment, à l'aide de la microscopie électronique et de marqueurs

lysosomiaux, qu'il y a fusion effective entre phagosome et lysosomes.

Deux hypothèses essayent d'expliquer la résistance de *leishmania* *Donovani* à la digestion des enzymes lysosomiaux :

- est-ce que les propriétés de la surface de la membrane de *leishmania* *Donovani*, lui permettent de résister aux enzymes et par là de se multiplier et de survivre ?

- peut-être serait-il plus tentant de penser que les constituants enzymatiques lysosomiaux, différents d'une espèce d'hôte à une autre, seraient responsables de la grande variété de sensibilité vis à vis de l'infection leishmanienne ?

(Ref. 21) (CHANG-DWYER).

Rien ne vient donc s'opposer à ce que les leishmanies se multiplient sans limites, bourrant les macrophages jusqu'à leur éclatement.

Les amastigotes libérées, sont à leur tour phagocytées, contaminant progressivement tout le système réticulo-histiocytaire, pour atteindre le foie, la rate et la moelle osseuse.

Il semble capital qu'un parasite à développement intra-phagocytaire obligatoire, développe la possibilité d'y survivre, et cela est d'autant plus vrai si le macrophage parasité survit, sans porter d'antigène parasitaire ou autre marqueur sur sa membrane, la cellule ne peut donc pas être reconnue comme anormale et la réponse de l'hôte ne sera pas sollicitée (Réf. 35) (MAUEL - BEHIN).

En conclusion, on peut dire que LA RESISTANCE DES LEISHMANIES A L'EFFET DES MACROPHAGES ACTIVES SEMBLE ETRE UN IMPORTANT MECANISME DE SURVIE CHEZ LES HOTES IMMUNS.

c) Phénomène de variation antigénique :

Certains parasites présentent sous l'influence de la réponse immune, une variation d'expression de leurs antigènes de surface. Cette variation représente pour le parasite un moyen très sûr d'échapper aux effets des anticorps qu'il a lui-même suscité.

La surface de la membrane des amastigotes est typiquement trilamellaire, constituant une mosaïque antigénique, composée d'une matrice lipidique fluide, dans laquelle des protéines périphériques sont douées de mouvements dans un plan latéral (Ref. 2 bis) (DWYER).

Les antigènes de surface ne sont pas immobiles sur la membrane. On peut provoquer leur mouvement en incubant les parasites avec des anticorps : on observe alors un phénomène de redistribution des antigènes (capping). Trois phases successives sont observées dans ce phénomène :

- formation de "patches", correspondant à l'aggrégation passive des antigènes, induite par la formation d'un réseau avec les anticorps divalents.

- formation de "caps" proprement dits, correspondant à un mouvement vers le pôle antérieur de l'amastigote. Ce phénomène est actif, dépendant de la température et des inhibiteurs métaboliques.

- la dernière phase correspond à un phénomène de pinocytose qui conduit à la disparition du cap.

Après un intervalle de temps de trois à quatre heures, un antigène de même spécificité réapparaît à la surface du parasite.

La variation antigénique des protozoaires, sous l'influence de la réponse, paraît liée à des modifications des glycoprotéines du "coat" cellulaire. Celles-ci sont éliminées et remplacées par des glycoprotéines antigéniquement distinctes. On peut imaginer, par référence à d'autres systèmes, que la formation de complexes entre les antigènes du "coat" et les anticorps, conduit à un phénomène de capping, dans lequel les structures antigéniques de la membrane sont éliminées et remplacées par une assise de spécificité différente. La réponse immune devient alors inefficace, les anticorps élaborés, étant rigoureusement

spécifiques du variant (Ref. 35) (MAUEL-BEHIN).

On a envisagé une autre hypothèse, selon laquelle les anticorps suscités par un variant antigénique donné, pourraient en se fixant à cet antigène, altérer leur structure, exposant alors de nouveaux sites antigéniques, ce qui entraînerait l'apparition de nouveaux anticorps et ainsi de suite.

IL APPARAÎT CONCEVABLE QUE LE PHÉNOMÈNE DE REDISTRIBUTION DES ANTIGÈNES DE MEMBRANE DE L. DONOVANI, SOIT UN DES MÉCANISMES PAR LESQUELS LE PARASITE ÉCHAPPE À LA DESTRUCTION PAR LES ANTICORPS DE L'HÔTE.

d) Séquestration intracellulaire.

Les parasites ont une affinité caractéristique pour certains tissus ou cellules. Leishmania Donovani est un parasite essentiellement intracellulaire, on peut donc imaginer que certains antigènes du parasite ne sont pas accessibles au système lymphoïde. Même si l'antigène passe ensuite en quantité suffisante hors des cellules pour être immunogénique, les anticorps ou les cellules sensibilisées ne seront pas capables de réagir avec les parasites et ceux-ci pourront alors se multiplier de façon illimitée.

B. ACTION PROPRE DU PARASITE SUR LA REPONSE IMMUNE :

Si le parasite trouve un terrain particulièrement favorable pour son adaptation et son développement lors des états de déficit immunitaire, naturel ou induit, il est lui-même capable d'altérer la réponse immune en modifiant, directement ou non, la réponse de diverses populations cellulaires immuno-compétentes (Ref. 15).

Quatre points particuliers pourraient être étudiés ici :

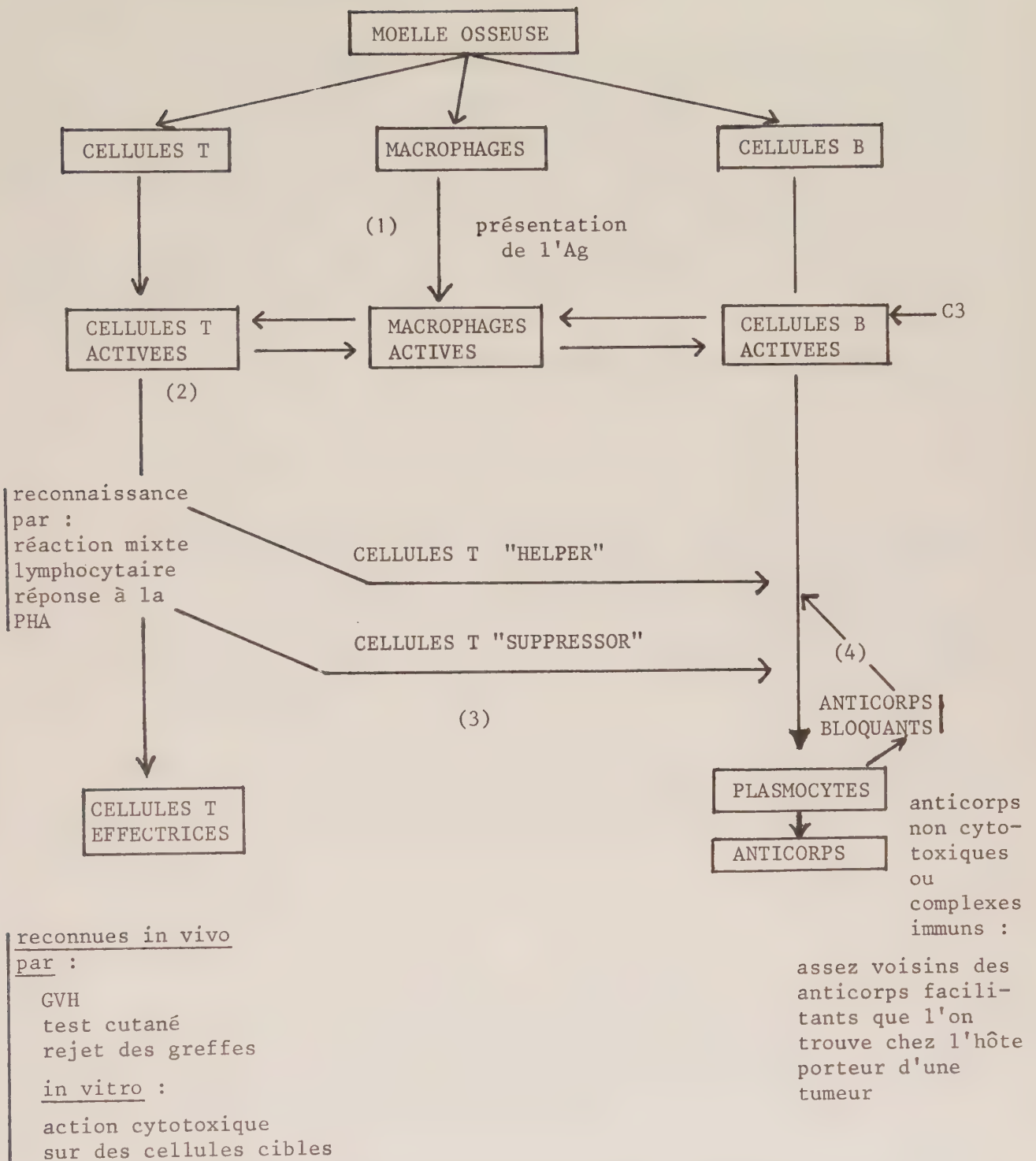
a) Le problème de la présence d'antigènes solubles circulants et de leur rôle :

- compétition antigénique
- induction d'une tolérance
- stimulation des cellules T suppressives
- neutralisation d'anticorps de haute affinité
- formation de complexes circulants
- immunodéviations et production d'anticorps facilitants.

b) Le problème de l'immunosuppression, se traduisant entre autres faits par une diminution de la réponse humorale et cellulaire dirigée contre des antigènes variés.

c) L'importante production d'immunoglobulines sériques, en particulier, les IgG, dans les leishmanioses ; mais le fait important est que, si une partie de ces immunoglobulines est synthétisée en réponse aux stimuli d'origine parasitaire, une partie importante d'entre elles semble pourvue d'une spécificité différente et réagit en particulier avec certains auto-antigènes.

d) Enfin, nous évoquerons la production par les leishmanies, d'un (ou plusieurs) facteur(s) suppressif(s), comme cela a été récemment mis en évidence dans les cultures de leishmanies qui produisent un facteur inhibant la stimulation des lymphocytes par la phytohémagglutinine.



DIFFERENTES ETAPES DE LA REPOSE IMMUNE POUVANT ETRE LE POINT
D'IMPACT DE L'ACTION IMMUNOSUPPRESSIVE DU PARASITE (SCHWAB)

a) Les antigènes solubles.

Le terme d'antigène soluble a été utilisé pour décrire certaines substances du parasite que l'on trouve dans les tissus de l'hôte, en plus de la structure même du parasite. Il est important d'être sûr que ces antigènes sont relâchés par le parasite et non pas par le traitement ou autre processus.

Quant à savoir si de tels antigènes circulent sous forme soluble in vivo, cela est encore bien controversé.

S'ils existent, ces antigènes solubles ont de multiples points d'impact possibles :

● compétition antigénique :

Si on se place d'un point de vue purement théorique, on peut très bien imaginer que les sites de liaison à la surface des macrophages, qui doivent être partagés entre les antigènes de différentes spécificités, puisse être là une source de compétition antigénique, et donc de limite pour l'expression de la réponse immune.

Etant donnée la présence prolongée de grandes quantités d'antigènes au cours d'une leishmaniose, on peut très bien penser que les sites du macrophage soient saturés à un moment donné.

● induction d'une tolérance :

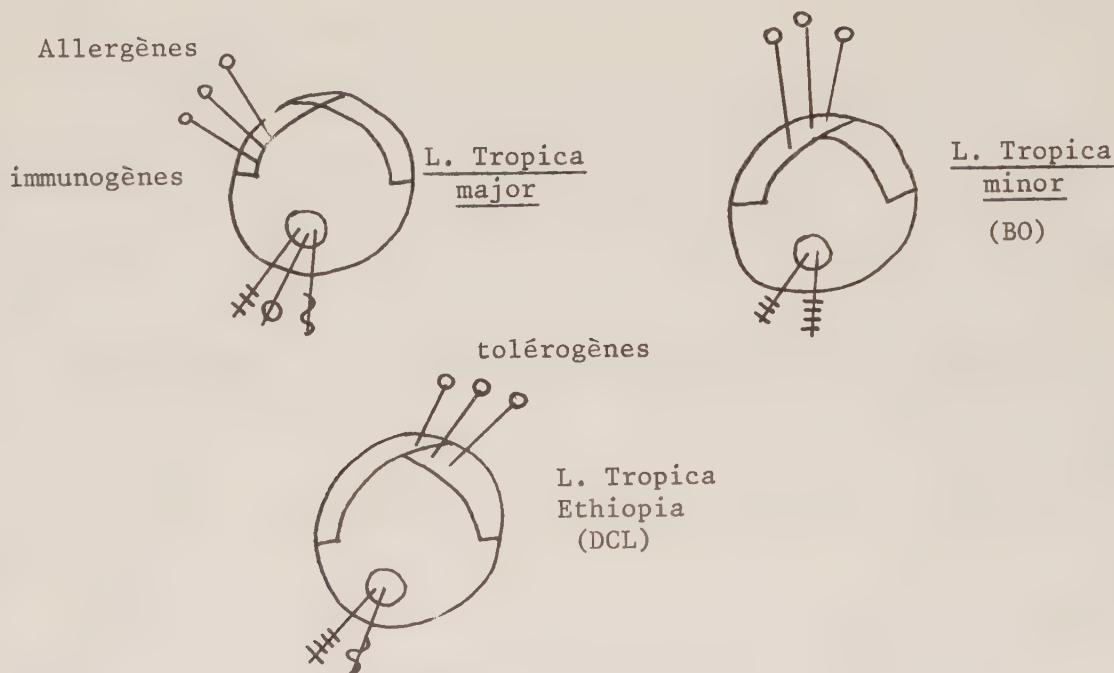
- si les lymphocytes shuntent les macrophages et présentent l'antigène directement aux lymphocytes B, ceci ne pouvant se produire que si les macrophages sont déprimés ou saturés, le complexe IgT - Ag, va induire une tolérance dissociée ou immunodéviation ou split-tolérance.

- il semble bien que la présentation de l'antigène joue un rôle important dans l'induction d'une tolérance : ainsi un antigène présenté sous forme soluble, ultracentrifugé n'entraîne pas la même réponse qu'un antigène particulé.

. la voie d'introduction est importante également : intraveineuse ou cutanée.

. la dose d'antigène joue un rôle également : on a décrit des "low zone tolerance" et "high zone tolerance".

BRYCESON propose une disposition des antigènes de leishmania, telle que ces antigènes peuvent entraîner une réponse immune, mais chez un hôte particulier, ces antigènes "potentiellement tolérogènes" peuvent entraîner une tolérance (Ref. 38).



• neutralisation d'anticorps de haute affinité :

- un des mécanismes permettant aux parasites d'échapper à la réponse immune de l'hôte est la suppression systématique de la circulation, des anticorps spécifiques de haute affinité, par les antigènes solubles produits par le parasite vivant ou relâchés par le parasite mort.

- une autre possibilité est que les anticorps de haute affinité remplaçant les anticorps d'affinité plus faible dans les complexes immuns, qui, soit circulent librement sous forme soluble, soit sont déposés dans les tissus.

- un fait est certain, dans n'importe quel cas, les anticorps à haute affinité, si importants pour la protection de l'hôte, sont éliminés de façon continue, et ne peuvent donc en aucun cas porter préjudice au parasite (Ref. 35) (MAUEL-BEHIN).

● complexes circulants :

formation de complexes solubles circulants, qui peuvent agir sur l'équilibre existant entre l'effet "help" ou "suppressor" des cellules T et entraîner une modification de l'impact final de la réponse immune (Ref. 16) (OGILVIE).

● anticorps facilitants :

On peut penser que le parasite entraîne la formation de facteurs sériques, spécifiques, bloquants (anticorps non cytotoxiques, complexes immuns), assez voisins des facteurs favorisants que l'on trouve chez l'hôte porteur d'une tumeur.

Ces anticorps facilitants ou bloquants, pourraient agir de deux façons :

- protection des cellules portant l'antigène, vis à vis de l'action agressive des lymphocytes sensibilisés.

- masquage de l'antigène avant qu'il n'atteigne les ganglions, donc les lymphocytes sensibilisés n'apparaissent pas (Ref. 46) (CORDELIER).

b) L'immunosuppression :

L'altération de la fonction immunitaire liée au parasitisme, s'exprime également par le développement de phénomènes d'immunosuppression.

D'une manière générale, l'infection parasitaire est associée à une diminution de la réponse humorale et cellulaire, dirigée contre des antigènes variés. L'immunosuppression semble être une composante constante de la réponse immune à des parasites, dans tous les modèles où elle a été étudiée (Ref. 35).

Des essais de vaccination, avec un vaccin TAB, ont été faits au décours d'un kala-azar ; les réponses anticorps par rapport au sujet témoin se montrent fortement déprimées.

On assiste à une situation paradoxale : on a une diminution de la réponse anticorps et pourtant on note une augmentation des fonctions du SRE. Même si la phagocytose est augmentée, on peut avoir une altération des autres fonctions du macrophage, notamment les fonctions plus fines de traitement et présentation de l'antigène.

On a également une diminution de la réponse aux mitogènes des cellules B et T :

il apparaît que la leishmanie libère un ou plusieurs facteurs antagonistes, interfèrent avec la réactivité lymphocytaire. Ces résultats permettent de considérer qu'en dehors du rôle joué par les antigènes et les immunocomplexes solubles et celui joué par les anticorps, il existe une régulation importante de la réponse immune, par l'intermédiaire de la libération de facteurs solubles.

c) Sécrétion par le parasite de facteur immunosuppresseur :

UGAZIO a mis en évidence une dépression profonde de l'hypersensibilité retardée, rapidement réversible sous traitement, chez deux enfants atteints de leishmaniose viscérale.

. Les tests "in vivo " :
.....

Les tests cutanés à différents antigènes sont négatifs ; chez l'un des malades, le test à la candidine négatif, devient fortement positif après le traitement.

. Les tests "in vitro" :
.....

La réponse des lymphocytes aux différents facteurs mitogéniques et en culture mixte lymphocytaire, est profondément déprimée (5 à 10 % des valeurs normales). Cette dépression est rapidement réversible après traitement.

Par contre, le nombre de T et B lymphocytes périphériques, formant des rosettes, est normal dans les deux cas.

Chez l'un des deux patients, on a pu mettre en évidence un facteur sérique inhibiteur. En effet, le sérum de ce malade, ajouté aux lymphocytes de sujets en bonne santé, entraîne un déficit de la réponse de ces lymphocytes à la PHA. L'action de ce sérum, testée à différents moments, après l'administration du traitement, montre une action inhibitrice de plus en plus faible.

Il est tentant de penser que le traitement entraîne une diminution rapide de la masse parasitaire et par là même une diminution du taux du facteur inhibiteur d'origine parasitaire. Le fait que le nombre de lymphocytes T circulants, reste à un taux normal, indique probablement que le ou les facteurs ont une action dépressive uniquement fonctionnelle sur ces lymphocytes.

d) Auto-anticorps :

On sait depuis longtemps qu'un accroissement important des immunoglobulines sériques accompagne les infections parasitaires : particulièrement les IgG dans les leishmanioses. Le fait important est que, si une partie de ces immunoglobulines est synthétisée en réponse aux stimuli d'origine parasitaire, une partie importante d'entre-elles semble pourvue d'une spécificité différente et réagit en particulier avec certains antigènes autologues (Ref. 15) (CAPRON).

D'une façon générale, on a pu montrer que dans les pays d'endémie parasitaire, la très grande fréquence des auto-anticorps s'oppose à la très grande rareté des maladies auto-immunes, comme si le parasite pouvait diminuer l'aptitude des cellules T à s'immuniser (Ref. 15). (CAPRON).

Dans la leishmaniose viscérale, on a mis en évidence des macroglobulines de type facteur rhumatoïde, en fait, on préfère dire une antiglobuline M (globuline ressemblant au FR). Cette antiglobuline est mise en évidence par deux tests :

- agglutination de globules rouges de mouton sensibilisés.
- test au latex.

De même dans la leishmaniose viscérale, on trouve un taux d'immunoconglutinine élevé, la demi-vie des globules rouges semble être plus courte.

Peut-on dire que l'anémie de la leishmaniose viscérale a une origine auto-immune ?

BRAY et WOODRUFF en 1972 associent un mécanisme auto-immun à une activation du complément et à la survenue d'agglutinines froides dans la responsabilité de la durée de vie plus courte des hématies, celles-ci étant principalement détruites dans la rate (Ref. 1).

:-

VI. CONCLUSION

=====

L'abord du problème immunité-leishmaniose, semble bien complexe. Il apparaît que le parasite puisse user d'artifices très subtils pour mystifier son hôte.

Un certain nombre de ces artifices semble être dévoilés en ce qui concerne la leishmaniose, mais bien d'autres restent hypothétiques, et bien souvent, on doit se contenter d'en dresser une liste exhaustive.

Certaines notions nouvelles semblent se dégager actuellement :

- tendance unicitaire de la maladie.
- rôle très important du terrain dans l'expression de la maladie.
- participation active du parasite dans la régulation, la modulation de la réponse immune.



EPIDEMIOLOGIE DU KALA-AZAR

=====

I. DEFINITION.

II. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE :

- a) foyer indien
- b) foyer chinois
- c) foyer d'asie centrale
- d) foyer est-africain
- e) foyer sud-américain
- f) foyer méditerranéen.

III. LIMITES DU FOYER FRANCAIS.

- a) zone endémique
- b) zone non endémique

IV. TYPE DU FOYER FRANCAIS.

V. FREQUENCE DE L'INFECTION LEISHMANIENNE.

VI. LE RESERVOIR D'INFECTION.

VII. LA LEISHMANIOSE CANINE.

VIII. VECTEURS DE L'INFECTION LEISHMANIENNE :

- a) les tiques
- b) les phlébotomes

IX. MODE DE TRANSMISSION :

- a) exceptionnel
- b) directe
- c) indirecte

X. PROPHYLAXIE.

.

I. DEFINITION

=====

Le Kala-Azar est une maladie parasitaire, endémique, rarement épidémique, due à Leishmania Donovanii et caractérisée :

1°) Du point de vue clinique :

par la triade : fièvre, anémie, splénomégalie.

2°) Du point de vue biologique :

par l'envahissement par L. Donovanii du SRE et par des perturbations des protides sanguins.

3°) Du point de vue épidémiologique :

par le rôle essentiel des phlébotomes dans la transmission ; exceptionnellement transmission interhumaine.

4°) Du point de vue thérapeutique :

Du point de vue thérapeutique, par la sensibilité de l'affection aux stibiés et aux dérivés de la Diamidine (Ref. 32) (KITINGE).

II. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

=====

La leishmaniose viscérale occupe une aire de répartition grossièrement circum-terrestre. Elle sévit, en effet, entre le 30° degré de latitude sud et 45° degré de latitude nord.

La maladie n'est donc pas strictement intertropicale : elle déborde très largement le tropique du Cancer dans l'hémisphère nord, où elle atteint les régions tempérées d'Europe et d'Asie (Ref. 39) (DEDET).

Il semble intéressant de pratiquer un découpage du territoire géographique de la leishmaniose viscérale en une série de foyers dans lesquels la maladie évolue selon un schéma épidémiologique original.

On distingue :

a) Un foyer indien.

La leishmaniose viscérale est endémique dans toute la partie est du sous-continent indopakistanaï : Assam, Tripura, Bihar, Uttar-Pradesh, Madras, Bengladesh, certaines zones du Bengale, du Népal et du Sikkim.

Des cas sporadiques ont été décrits dans certaines régions de l'ouest et du nord : Bombay, Jaipur, Lahore, Vizagapatnam, Cachemire et certains pays limitrophes de l'Inde : Ceylan, Birmanie.

Ce foyer présente une particularité intéressante, en effet, l'homme y représente l'unique réservoir de leishmaniose viscérale. La perennité de l'affection est assurée par l'incidence très élevée des cas humains, ainsi que certaines particularités favorables de la maladie humaine :

- parasitémie très fréquente, retrouvée dans 50 % des cas.

- permanence du parasite durant de longues années, dans les lésions dermiques post-kala-azar.

Le vecteur est phlébotomus argentipes (ANNANDALE et BRUNETTI, 1908), cette espèce est anthropophile stricte. Aucun carnivore sauvage ou domestique n'a été trouvé parasité.

b) Un foyer chinois.

Selon les dernières données publiées qui datent de plus de vingt ans, le kala-azar en Chine semble prévalent dans les provinces situées au nord du Yank Tsé Kiang : Shantung, Kiangsu, Honan, Hopeh et Shansi ; il a été signalé dans les villes de Pékin, Sunkiang, Siam, Nanchang et Szechwan.

D'un point de vue épidémiologique, le réservoir d'infection en Chine est représenté par le chien.

Le vecteur est phlébotomus chinensis (Newstead 1916).

c) Un foyer d'Asie Centrale.

D'une manière générale, la leishmaniose viscérale est endémique dans tout le sud de l'U.R.S.S. : Uzbekistan, Tajikistan, Turkmenistan, Kirghizistan, sud du Kazakhstan, Azerbaïdjan, Georgie et Arménie. Le foyer centrasiatique se prolonge au Proche-Orient en Iran, Turquie et Irak, où il entre en contact avec le foyer méditerranéen.

En fait on peut distinguer dans ce foyer d'Asie centrale, des régions dans lesquelles la maladie se maintient par le jeu des réservoirs sauvages, donc zoonose stricte, ailleurs, l'infection du chien déplace la maladie vers les zones habitées et les agglomérations rurales ou même urbaines, et lui confère un profil épidémiologique proche de celui du bassin méditerranéen, type zoo-anthropotique.

Les vecteurs sont phlébotomus chinensis et phlébotomus kandelakii (SHURENKOVA 1939).

d) Un foyer Est-africain.

En Afrique de l'Est, le Kala-azar est abondant au Soudan et au Kenya, mais il a été signalé également en Ethiopie, Somalie, Ouganda, ainsi qu'au Tchad.

C'est un Kala-azar de l'adulte, caractérisé par sa gravité : altération sévère de l'état général, fréquence des lésions cutanées et muqueuses associées, tendance aux récidives.

Le vecteur est phlébotomus Langeroni var. orientalis (PARROT 1936).

Dans ce foyer, divers carnivores et rongeurs sauvages sont trouvés spontanément infestés.

e) Un foyer sud-américain.

La zone d'endémie de leishmaniose viscérale correspond sans conteste au "nordeste" brésilien : états du Para, Maranhao, Piaui, Céara, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe et Bahia.

La maladie sévit en outre sur un mode sporadique dans d'autres états brésiliens : Minas Gerais, Matto Grosso, Goiás, Esperito Santo. De même elle a été signalée dans divers autres pays d'Amérique du Sud : Argentine, Venezuela, Paraguay, Bolivie, Colombie, Pérou et Surinam, d'Amérique centrale : Guatemala, El Salvador, des Antilles : Guadeloupe, et au Mexique.

Les caractères épidémiologiques de la leishmaniose viscérale sud-américaine sont très voisins de ceux du Bassin méditerranéen, à tel point que certains auteurs pensent que la maladie a été importée en Amérique du Sud par des immigrants méditerranéens.

L'agent pathogène évolue chez le chien et divers carnivores sauvages. Il est transmis par Lutzomyia longipalpis (LUTZ et NEIVA 1912).

f) Un foyer méditerranéen.

La leishmaniose viscérale intéresse l'ensemble du Bassin méditerranéen. Parmi les pays riverains, certains sont particulièrement infestés, tels le Portugal, l'Espagne, la France, l'Italie, la Yougoslavie, Malte, la Grèce, la Tunisie, la Turquie et l'Algérie. Ailleurs les cas sont rares ou exceptionnels.

Au nord, le foyer méditerranéen se prolonge vers l'Europe tempérée (cas sporadiques au nord de la France) ou continentale (rares cas en Roumanie, Bulgarie et Hongrie). De même, il se raccorde au foyer centrasiatique par le Proche-Orient.

Une des caractéristiques de ce foyer est l'atteinte élective des enfants jeunes (avant cinq ans).

Le chien semble jouer un rôle prépondérant dans la transmission de la maladie.

Le vecteur principal serait phlébotomus perniciosus, NEWSTEAD 1911.

S'il est globalement vrai que chaque foyer peut être considéré comme une entité autonome fonctionnant sur un mode épidémiologique original, il n'en demeure pas moins vrai qu'il existe un certain nombre de zones intermédiaires entre deux foyers contigus où les données sont beaucoup moins précises (Ref. 39) (DEDET).

III. LIMITES DU FOYER FRANCAIS.

=====

En ce qui concerne la France, il faut bien distinguer la zone endémique de la zone non endémique.

a) La zone endémique, essentiellement méditerranéenne recouvre en gros neuf départements :

- Alpes maritimes
- Ardèche
- Bouches du Rhône
- Corse
- Gard
- Hérault
- Pyrénées orientales
- Var
- Vaucluse.

On peut donc individualiser cinq zones endémiques :

- la zone niçoise, étendue sur l'ensemble du littoral des Alpes-Maritimes.

- la zone marseillaise, reliée semble-t-il à la zone précédente.

- la zone corse qui occupe la presque totalité de l'île.

- la zone cévenole, couvrant à l'ouest du Rhône, la bordure méridionale du Massif Central.

- la zone catalane, dont seule la partie nord-occidentale intéresse la France (Ref. 51) (CROSET).

Cette zone d'endémie est en continuité avec les foyers de la maladie en Italie et en Espagne. La limite nord de cette zone endémique n'est pas encore établie avec certitude, mais la parasitose est signalée en remontant la vallée du Rhône, atteignant les contreforts du Massif-Central, dans leur partie sud-est (Ref. 32) (KITINGE).

b) La zone non endémique; où les cas sporadiquement observés sont infiniment plus rares :

- région bordelaise
- région parisienne
- région lyonnaise
- Isère
- Vosges.

Il faut citer encore quelques cas isolés, observés dans diverses régions de France, mais la rareté de ces observations et leur isolement, ne semble pas permettre d'étendre les limites classiques de la zone française d'endémie leishmanienne (Ref. 13) (VERGER).

IV. TYPE DU FOYER FRANCAIS.

=====

Pendant de longues années, le chien est passé pour être le seul réservoir de virus. En 1945, les travaux des épidémiologistes Russes bouleversèrent les conceptions jusque-là admises, avec la découverte de la leishmaniose viscérale naturelle du chacal, canis aureus, dans le Tajikistan.

Par la suite, plusieurs autres espèces de carnivores sauvages étaient trouvées infestées dans la nature. Aussi de nouvelles perspectives se faisaient jour et permettaient de concevoir la leishmaniose viscérale comme une zoonose sauvage, secondairement humanisée, selon le modèle proposé par GARNHAM en 1965 (Ref. 26) (DESVIGNES).

C'est ainsi que GARNHAM décrit trois principaux types de foyers :

- foyers primaires : seuls les animaux sauvages sont réservoir, réalisant des zoonoses (les principaux foyers de type primaire se trouvent en Asie Centrale, Afrique Noire, Amérique du Sud). Les cas humains dans ce type de foyer sont accidentels.

- foyers secondaires : le chien y joue un rôle de premier plan. La maladie devient alors une zooanthroponose. On pense généralement que la contamination de l'homme est plus fréquente mais encore accidentelle. Le foyer méditerranéen est de type secondaire.

- foyers tertiaires : l'homme est ici le principal réservoir de virus. Les foyers de type tertiaire sont rares : Soudan, Indes. L'affection humaine est de caractère endémo-épidémique.

On considère que le foyer méditerranéen est de type secondaire : la leishmaniose viscérale est une maladie du chien transmise de chien à chien par les phlébotomes. Le complexe pathogène ne comprend que trois termes : le chien malade, le phlébotome transmetteur, le chien sain. Dans ce complexe pathogène zoonotique, l'homme, que son habitat soit rural ou urbain, est un intrus, un

simple incident, sa maladie est sporadique. Il n'enrichit pas le complexe d'un terme nouveau, car adulte ou enfant leishmanien, il ne se comportera pas comme un réservoir de virus.

Dans la zone cévenole, RIOUX et coll., ont pu mettre en évidence l'existence d'un réservoir selvatique, le renard, Vulpes vulpes L. Cette zone semble se comporter de façon originale par rapport aux autres zones endémiques. On ne connaît pas encore avec exactitude la place de ce réservoir vulpin et son importance par rapport au réservoir canin.

V. FREQUENCE DE L'INFECTION LEISHMANIENNE.

=====

Le nombre de cas de kala-azar n'est pas constant chaque année, faible au début de la décennie étudiée : 1965 - 1974, l'incidence de la maladie s'est élevée pour aboutir à un maximum au cours des années 1968 - 1970. On observe ensuite une décroissance (Ref. 24) (ADDADI-DEDET).

On peut avancer deux sortes de raisons :

- une raison intrinsèque : comme beaucoup de maladies infectieuses, en effet, la leishmaniose viscérale connaît une évolution cyclique, oscillante, de longue durée, étalée sur 8 à 10 ans, avec des poussées épidémiques régulières. C'est une notion admise des cliniciens que celle "d'années à kala-azar" et "d'années sans kala-azar".

- une raison extérieure : la mise en place et l'estension du programme OMS d'éradication du paludisme. La lutte pourrait intervenir dans la transmission de la leishmaniose viscérale, comme facteur limitant du contact phlébotome-homme, indispensable à la transmission.

Que dire de l'évolution plus récente de l'endémie mondiale de kala-azar ?

Si dans certains pays on peut entrevoir un net recul, comme en Italie, la tendance générale semble être à l'extension de la maladie et à l'augmentation de sa fréquence. La constatation de cas nouveaux en dehors des foyers historiques, peut s'expliquer par l'amélioration des techniques de dépistage. Mais des faits tels que des épidémies dans des régions de mise en valeur et de peuplement récent (Soudan, Kenya), le rebond d'endémicité observé au terme des programmes d'éradication du paludisme (Moyen-Orient), plaident en faveur d'une extension de la maladie vers des territoires neufs et de l'aggravation de son incidence (Ref. 19) (DEDET).

En France, on observe une augmentation de fréquence du kala-azar dans des régions jusqu'alors à l'abri de l'endémie leishmanienne. Cette augmentation de fréquence semble avoir pour origine l'augmentation des déplacements vers les zones usuellement infestées (région méditerranéenne, Espagne, Afrique du Nord) où les malades viennent contracter leur infestation (Ref. 33) (HANY).

En France, après deux régressions notables, l'une entre 1940-1945, due à la diminution de la population canine, pendant cette période de restriction alimentaire ; l'autre entre 1957-1967 ; depuis 1968, cette zooanthroponose connaît une recrudescence très accusée (Ref. 34) (RANQUE). Il faut noter que la recrudescence de cette parasitose chez le chien a précédé de quelques mois celle observée chez l'homme.

L'étude de HOUIN en 1963, a répertorié en France, 640 cas de leishmaniose viscérale pour la période allant de 1918 à 1962.

A LYON, KITINGE relève 11 observations de kala-azar pour la période de 1921 à 1967.

Dans notre étude, nous relevons également 11 observations lyonnaises mais sur une période plus courte allant de 1960 à 1978.

VI. LE RESERVOIR D'INFECTION

=====

Trois facteurs sont essentiels pour la transmission de la maladie à l'homme :

- un réservoir d'infection
- un vecteur adapté
- une population sensible (BIAGI).

Il faut tout d'abord distinguer les animaux qui peuvent être inoculés au laboratoire de ceux qui spontanément atteints de leishmaniose sont des éléments du complexe leishmanien (BLANC-NOSNY).

- animaux sensibles :

Pour affirmer qu'un animal est réellement sensible, il faut s'assurer préalablement à l'inoculation qu'il n'est pas atteint spontanément de leishmaniose.

Au laboratoire :

- . le chien et le singe s'avèrent remarquablement sensibles
- . le hamster paraît être l'animal de choix inoculé par voie intrapéritonéale, il fait une infection mortelle en 60 à 100 jours
- . le mérion, la souris, le rat, le campagnol, la gerbille et le hérisson sont également sensibles.

- animaux naturellement atteints :

On sait depuis 1908, avec les remarquables travaux de Charles NICOLLE,

que le chien constitue, dans les foyers méditerranéens, le réservoir habituel à partir duquel l'homme se contamine.

On ne rencontre la maladie humaine que là où sévit l'enzootie canine (Ref. 17) (RANQUE-CABASSU). Chaque fois que la population canine baisse, le nombre de cas de kala-azar humains diminue : l'abattage systématique des chiens à Bordonaro (Sicile), en 1909, entraîna la quasi disparition du kala-azar infantile.

A Tachkent en 1926, on prit la même mesure et l'année suivante, la fréquence de la maladie humaine a diminué de 80 %.

En France, pendant l'occupation allemande, par suite d'énormes difficultés de ravitaillement, la population canine de la région marseillaise était considérablement réduite, on diagnostique alors comme le souligne P. GIRAUD, quatre à cinq fois moins de kala-azar humains.

Mais à côté du rôle incontestable du chien dans le maintien de l'infection, d'autres animaux peuvent-ils jouer le même rôle ?

A ce sujet, il faut citer les intéressants travaux de J.A. RIOUX et Coll., en ce qui concerne le seul foyer des Cévennes méridionales. Lors de la recherche de l'infestation naturelle de différents rongeurs, carnivores, insectivores et reptiles, ces auteurs ont pu mettre en évidence DEUX CAS AUTHENTIQUES D'INFESTATION NATURELLE DU RENARD (Ref. 11) (RIOUX-GOLVAN).

"Ainsi est bien établie la participation de la faune locale, sauvage, au maintien de l'endémie. Mais ce résultat, d'une importance capitale sur le plan théorique, pose en pratique le problème du rôle de ce réservoir dans la dynamique du foyer : existe-t-il véritablement un cycle sauvage, de renard à renard, sur lequel peut se greffer la leishmaniose canine ou, au contraire, le cycle canin est-il le point de départ du cycle vulpin ? En d'autres termes, le renard, tout comme l'homme, n'est-il pas une victime accidentelle ? Autant de questions loin d'être résolues et cependant d'une portée prophylactique considérable" (Ref. 11) (RIOUX-GOLVAN 1970).

VII. LA LEISHMANIOSE CANINE.

=====

Parmi les animaux naturellement atteints, le chien est à la première place. Il est l'incontestable réservoir de virus du kala-azar méditerranéen.

C'est Charles NICOLLE qui le premier eut l'intuition du rôle important du chien dans la transmission du kala-azar, et qui le démontra, en s'assurant de la sensibilité du chien à l'inoculation, puis en examinant les cadavres de 145 chiens à la fourrière de Tunis, mettant en évidence Leishmania Donovanii dans la pulpe splénique de trois d'entre eux (Ref. 14) (BLANC-NOSNY).

La maladie naturelle du chien, peut se présenter :

- sous une forme aiguë, de préférence chez le jeune chien, avec amaigrissement progressif et insidieux. Le chien présente ensuite des accès fébriles à 40-41° avec frissons, tremblement musculaire généralisé. L'abdomen est ballonné, sensible, douloureux à la palpation. On observe une raideur des membres et souvent un état parétique du train postérieur, la mort survenant en quelques semaines.

- on peut observer également une forme chronique plus volontiers chez les chiens plus âgés. Longtemps après l'infestation, on observe un amaigrissement et des symptômes cutanés : plaques de dépilation autour des yeux et à l'extrémité des oreilles, eczéma furfuracé du cou, des coudes, des jarrets et de la queue. Plus tardivement apparaissent des ulcérations de la truffe et de la région génito-anale. Entre les doigts existent également des ulcérations et ceci s'accompagne d'un allongement des griffes si bien que lorsque le chien marche sur un plan dur et sonore, il produit un bruit très caractéristique. L'animal devient apathique, l'amaigrissement s'accentue, les lésions cutanées s'aggravent.

A l'examen : température à 39-39°5, gros foie débordant les fausses côtes, splénomégalie inconstante, adénopathies rétro-pharyngiennes,

pré-scapulaires et pré-crurales, tremblements et paraplégie du train postérieur (HOUIN - GOLVAN).

Il semble intéressant de retenir :

- que le chien fait une leishmaniose viscérale, mais présente également d'importantes lésions cutanées, extrêmement riches en leishmanies, donc particulièrement redoutables pour l'homme au point de vue contagiosité.

- que tous les signes de la leishmaniose canine sont tardifs, l'animal le plus dangereux est celui qui au début de sa maladie, ne présente pas de symptomatologie alarmante, mais possède déjà des leishmanies dans sa peau, ses sécrétions nasale et oculaire (GOLVAN).

VIII. VECTEURS DE L'INFECTION LEISHMANIENNE.

=====

Il semble qu'à l'heure actuelle, seuls les phlébotomes restent considérés comme les vecteurs du kala-azar. Cependant pendant longtemps, certains auteurs ont attribué également ce rôle de vecteur à la tique du chien.

a) Les tiques :

Depuis qu'en 1930, BLANC et CAMINOPETROS ont réussi à transmettre l'affection à des spermophiles au moyen de la Tique Rhipicephalus sanguineus, préalablement infestée sur des animaux malades, beaucoup d'auteurs ont défendu ardemment ce mode de transmission.

En France, P. GIRAUD et ses élèves, s'appuyant sur des arguments essentiellement épidémiologiques, maintiennent leur conviction que la Tique constitue bien le vecteur de la maladie :

"La tique est en effet le parasite électif des chiens dans notre région. Au printemps et en automne ils en sont presque toujours parasités. D'autre part, la fréquence toute particulière du kala-azar chez les enfants de deux à trois ans est en faveur de la contamination par un insecte circulant sur le sol. Ils sont d'ailleurs très souvent piqués par des tiques, comme le prouve la survenue de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dont ils sont souvent atteints et qui est certainement due à la piqûre de tiques" (Ref. 12) (GIRAUD).

Mais une expérience plus proche, faite en 1972 par J.A. RIOUX et Coll. montre que dans des conditions expérimentales, phlébotomus ariasi s'infeste dans la proportion de 75 % sur un chien spontanément atteint de kala-azar, alors que rhipicephalus turanicus aux stades larvaire, nymphal et imaginal ne s'infeste pas.

Ainsi l'hypothèse de l'intervention des tiques dans le cycle de la leishmaniose viscérale est, une fois encore, infirmée (Ref. 42) (RIOUX 1972).

b) Les phlébotomes :

Fragiles et malaisés à observer, les phlébotomes se sont vu contester par certains le monopole de la transmission. Pour pouvoir être envisagé de façon sérieuse, comme un vecteur possible de l'infection leishmanienne, le phlébotome doit posséder quatre critères :

- être anthropophile
- piquer les réservoirs de virus
- être en nombre important
- vivre assez longtemps pour permettre aux formes leptomonas de se développer dans leur tube digestif (Ref. 26) (DESVIGNES).

Six espèces de phlébotomes existent en France :

- Phlebotomus (phlebotomus) papatasi Scopoli 1786
- Phlebotomus (paraphlebotomus) Segenti Parrot 1917
- Phlebotomus (Larroussius) perniciosus Newstead 1911
- Phlebotomus (larroussius) ariasi Tonnoir 1921
- Sergentomyia (sergentomyia) minuta minuta Rondani 1843
- Phlebotomus (Adlerius) Mascittii Grassi 1908.

Mais a priori, l'intérêt épidémiologique de ces six espèces de phlébotome, s'avère très inégal. Certains d'entre eux pourront être éliminés sans peine.

1) Phlebotomus papatasi :

Cette espèce fut considérée, au début, comme la seule présente en France et toutes les premières découvertes lui furent souvent à tort, rapportées.

- répartition géographique : depuis qu'il a été différencié des autres espèces, celle-ci s'est singulièrement rétrécie ; il semble n'exister que dans quelques départements riverains de la méditerranée : Bouches-du-Rhône, Corse, Gard, Hérault, Var, Vaucluse.

- éthologie : ce phlébotome, à la fois endo et exophile, zoo et anthropophile, présente toutes les caractéristiques d'un bon vecteur. Son rôle est connu, on lui attribue les quelques observations de bouton d'orient autochtone publiées en France.

2) Phlebotomus sergenti :

Si celui-ci est connu en d'autres régions du bassin méditerranéen, comme étant le principal vecteur de la leishmaniose cutanée, notamment en AFN où il abonde, en France métropolitaine sa rareté lui enlève toute responsabilité. Il n'a été trouvé en France qu'une seule fois, dans les Bouches-du-Rhône, à Saint-Menet près de Marseille.

3) Phlebotomus minutus :

Cette espèce a été longtemps décrite en France sous le nom de Phlebotomus parroti. Ce n'est qu'en 1947 que G. SACCA permit de confondre les deux espèces. Numériquement assez important, ne présente aucun intérêt en ce qui concerne la transmission des leishmanioses humaines. C'est un phlébotome purement exophile et à peu près exclusivement zoophile. Il pique habituellement les reptiles et c'est lui qui est responsable de la leishmaniose du Gekko. Sa répartition en France est exclusivement méditerranéenne.

4) Phlebotomus mascitti :

Longtemps décrit en France sous le nom de Ph. larroussei, ce phlébotome présente une répartition géographique assez comparable à celle de Ph. perniciosus. Décrit dans 20 départements, dans le département du Rhône, on le trouve à Lyon, Saint-Cyr-au-Mont-d'Or, Saint-Didier-au-Mont-d'Or.

5) Phlebotomus perniciosus :

- répartition géographique : grande extension géographique de cette espèce, qui recouvre pratiquement totalement l'aire de la leishmaniose

viscérale méditerranéenne. Il faut cependant noter qu'en France, l'aire de Ph. perniciosus dépasse considérablement vers le Nord celle de la leishmaniose.

Deux faits peuvent expliquer cela : d'une part, le temps de survie des phlébotomes à l'état adulte est de plus en plus bref au fur et à mesure que l'on monte vers le Nord, limitant les chances d'une survie assez prolongée pour assurer le développement des leptomonas. D'autre part, dans le Nord, Ph. perniciosus ne présente qu'un maximum de fréquence dans l'année, on arrive alors à des chances de maintien du réservoir trop faibles pour que l'endémie puisse persister.

Il a été décrit dans 23 départements : Allier, Ales-Maritimes, Ardèche, Ariège, Aude, Bouches-du-Rhône, Charente, Charente-Maritime, Corse, Côte d'Or, Dordogne, Eure et Loire, Gard, Gironde, Haute-Garonne, Hérault, Indre, Indre et Loire, Jersey, Loiret, Lot, Lozère, Maine et Loire, Haute-Marne, Mayenne, Puy-de-Dôme, Pyrénées Orientales, RHONE, SAONE et LOIRE, Seine, Seine et Marne, Seine et Oise, Tarn, Var et Vienne.

Pardoxalement, pour une espèce à vaste répartition géographique, ne semble pas s'élever en altitude.

- ethologie :

.....

Essentiellement endophile, il entre dans les maisons le soir pour piquer.

Zoophilie : le chien semble être préféré à l'homme. Le chien est piqué cinq fois plus que l'homme, ce qui rend compte de la différence de fréquence entre la maladie canine et la maladie humaine.

Ph. perniciosus présente une évolution diphasique : deux vagues d'éclosion sont signalées en Sicile, en Algérie et dans le Sud de la France. Par contre, dans le Nord de la France, on ne note qu'un seul maximum.

- Dans le département du Var, la proportion de Ph. perniciosus est écrasante : 83,2 % contre 3,8 % de Ph. ariasi. Il en découle que les foyers du littoral méditerranéen, de Marseille à Nice, semblent appartenir à la même

aire bio-climatique que le foyer Nord-Tunisien où Ph. perniciosus est le vecteur essentiel, différent en cela du foyer cévenol, où nous le verrons, Ph. ariasi joue un rôle prépondérant dans la transmission de l'affection.

6) Phlebotomus ariasi :

En août 1972, J.A. RIOUX et Coll., signalent pour la première fois, l'infestation spontanée de Ph. ariasi par L. Donovan. Sur douze exemplaires femelles capturées au nord de Montpellier, au voisinage d'un chien atteint de leishmaniose, deux renfermaient de nombreuses formes promastigotes.

Répartition géographique : en France, Ph. ariasi s'étend sur l'ensemble des départements méditerranéens et remonte de part et d'autre du Massif Central, en particulier à l'ouest où il atteint la Vienne et la Sarthe.

On le rencontre dans les départements suivants : Alpes Maritimes, Ardèche, Ariège, Aude, Aveyron, Basses-Alpes, Basses Pyrénées, Bouches-du-Rhône, Charente, Dordogne, Drôme, Gard, Gironde, Hautes-Alpes, Haute-Garonne, Hautes-Pyrénées, Hérault, Lot, Lot et Garonne, Lozère, Pyrénées Orientales, Sarthe, Tarn, Var, Vaucluse, Vienne.

Limites altitudinales : Dans le "midi" méditerranéen, Ph. ariasi s'élève en altitude jusqu'à l'étage du Hêtre. Il dépasse donc largement les autres espèces. Dans les Pyrénées Orientales cette même espèce atteint l'altitude maximale de 1415 mètres, étage du Bouleau blanc.

Ethologie : on pense que la période imaginale peut durer jusqu'à 6 et même 7 mois, de Mai à Novembre.

L'anthropophilie de Ph. ariasi est amplement démontrée. Ph. ariasi se gorge également sur les animaux domestiques ou sauvages.

Essentiellement exophile, ce phlébotome pénètre cependant parfois dans les maisons pour se gorger.

Dans le foyer leishmanien des Cévennes Méridionales, J.A. RIOUX et Coll., ont pu dégager un certain nombre d'arguments de valeur, faisant de

Ph. ariasi, le vecteur local hautement probable. Ainsi dans la région étudiée, Ph. ariasi représente l'espèce anthropophile dominante, avec 97 % du total des captures.

Le comportement de Phlebotomus perniciosus et de phlebotomus ariasi leur confère un rôle privilégié dans le cycle des leishmanioses. Tous deux se comportent comme des espèces ubiquistes, à la fois sauvages et domestiques, endo-exophiles et anthrozoophiles, donc susceptibles de servir de trait d'union entre le réservoir de virus animal (chien, renard...) d'une part, entre ces réservoirs et l'homme d'autre part.

Si l'on considère la répartition de ces deux espèces, on constate que les aires de répartition de ces espèces débordent largement celles des leishmanioses, tant humaines qu'animales. Autrement dit, la zoonose n'est pas conditionnée par la simple présence du vecteur mais par sa densité et l'étendue de sa période d'activité trophique. Ces deux variables sont elles-mêmes en corrélation directe avec les caractéristiques bioclimatiques locales.

7) Phlébotome et kala-azar :

Les phlébotomes ou "sandflies" des Anglo-saxons, sont de petits insectes appartenant à la famille des Psychodides. Ces petits diptères sont velus, ont un thorax arqué et des ailes lancéolées ; leur taille est inférieure à celle des moustiques puisqu'ils traversent aisément les mailles d'une moustiquaire. Seule la femelle est hémaphage.

Les leishmanies absorbées au cours du repas sanguin se multiplient sous forme promastigote dans l'intestin moyen et restent dans la partie antérieure du tube digestif, sans atteindre les glandes salivaires. Le phlébotome est infestant à partir du huitième jour (Ref. 44) (RANQUE 1974).

Les formes allongées métacycliques tapissent les parois du pharynx et provoquent un blocage de celui-ci par un mécanisme qui n'est pas sans analogie avec le développement du bacille pesteux chez certaines puces. La transmission à l'animal est réalisée par la régurgitation lors de la piqûre, le phlébotome infecté ne pouvant aspirer du sang qu'après déblocage de son pharynx et injection des formes leptomonas infectantes (Ref. 14) (BLANC-NOSNY).

Le mécanisme de transmission est grossier, le phlébotome n'est en dernière analyse qu'un organe de transfert, nullement un hôte définitif.

En ce qui concerne le kala-azar méditerranéen, les observations de LESTOQUARD, PARROT et DONATIEN, d'ADLER et THEODOR sur la fréquence des formes promastigotes dans le tube digestif de phlébotomes capturés près de chenils infestés, les index cynophiles et anthropophiles pratiqués à Alger et au Portugal, l'analyse statistique de ces résultats par FRAGA de AZEVEDO, les expériences d'ADLER et THEODOR sur l'inoculation du spermophile constituaient autant d'arguments en faveur du rôle du phlébotome. Ce dernier a été magistralement confirmé par J.A. RIOUX qui a réussi à reproduire la chaîne épidémiologique complète (Ref. 42) (KITINGE).

IX. MODES DE TRANSMISSION =====

1) Exceptionnels :

A titre exceptionnel, on a pu décrire des cas de transmission inter-humaine :

- par transfusion :

plusieurs cas ont été décrits ces dernières années, d'enfants ayant présenté un kala-azar typique à la suite d'une transfusion où le sang avait été fourni par un porteur d'une leishmaniose ignorée (Ref. 45-46). (ANDRE-CAYLA).

- par contact vénérien :

W. St. SYMMERS a publié le cas d'une femme ayant présenté une lésion leishmanienne vulvaire, alors qu'elle n'avait jamais quitté l'Angleterre. Son mari, par contre, était porteur d'un kala-azar contracté en Afrique (Ref. 47) (SYMMERS).

- par contamination placentaire :

Quelques cas ont été décrits à l'étranger.

Pour intéressants que soient ces cas, ils ne peuvent être considérés que comme des curiosités et on ne peut songer à en tirer un mode général de contamination humaine.

2) Transmission directe de l'animal à l'homme :

On peut tout d'abord éliminer la contamination par ingestion, les leishmania sont en effet très sensibles à la chaleur, même cas d'ingestion d'animal infecté, la seule cuisson suffit à détruire le parasite.

Pour ce qui est de la contamination par contact, il n'est pas impossible que des enfants, jouant avec un chien fortement parasité, contractent la maladie. N'oublions pas que le chien présente à la fois une maladie viscérale et cutanée, avec des lésions fourmillant de leishmania, dont le contact pour l'enfant peut être infestant. L'enfant peut de même s'infester en portant à sa bouche des mains souillées par du mucus nasal, des larmes ou des fèces, provenant de l'animal infecté.

Si ce mode de contamination est possible, il n'est cependant pas considéré à l'heure actuelle comme étant le plus fréquent.

3) Transmission indirecte :

Les différentes modalités de transmission envisagées jusqu'à présent, rendent compte d'un certain nombre de cas, mais ne sauraient être envisagées comme des modes d'infestation habituels. On considère à l'heure actuelle que les arthropodes et principalement les phlébotomes, restent les principaux vecteurs de la leishmaniose viscérale en France, servant de lien entre le réservoir canin et l'homme.

X. LA PROPHYLAXIE

=====

La prophylaxie découle des données épidémiologiques que nous avons exposées et se situe donc sur deux plans :

- dépistage et traitement de la leishmaniose canine.
- lutte contre l'insecte vecteur.

Dans le kala-azar méditerranéen, il est amplement démontré que seul l'abattage des chiens malades ou errants, est efficace. Les dernières expériences de J.A. RIOUX qui a réussi à infester des phlébotomes sur des chiens apparemment guéris à la suite d'un traitement stibié, ne font que le confirmer.

La suppression des gîtes larvaires (goudronnages des sols, constructions modernes sur des terrains vagues où à la place de ruines) que peut réaliser une urbanisation convenablement menée, l'usage des insecticides rémenents, comme cela s'est vu dans les zones où l'on a entrepris une lutte antimoustique, soit dans le cadre d'une prophylaxie antipaludique, soit pour s'opposer à de simples nuisances, ont fait disparaître les phlébotomes et régresser l'endémie leishmanienne.

Enfin, l'usage de "phlébotomaires" dont les mailles doivent être plus serrées que celles des moustiquaires ordinaires, et de produits insecticides à effet repoussant, permet une certaine protection contre la piqure des phlébotomes (Ref. 44) (RANQUE 1974).

Si un vaccin efficace existe pour le bouton d'orient, il n'en est pas de même pour le kala-azar. Les essais de MANSON-BAHR au Kenya, sur 1500 sujets, à partir d'une culture de L. Donovani isolée chez un rongeur sauvage et à tropisme cutané chez l'homme, n'ont pas été concluants. Le problème reste donc entier quant à l'établissement d'un vaccin efficace (Ref. 40) (QUILICI).



LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR
=====

I. LES PRODUITS STIBIES.

A. Historique.

B. Les moyens thérapeutiques

1. Les sels d'antimoine

2. Incidents et accidents.

II. LES DIAMIDINES.

A. Historique

B. La lomidine.

C. Incidents et accidents.

III. LES TRAITEMENTS ASSOCIES.

IV. LES CONTRE-INDICATIONS.

V. LES CRITERES DE GUERISON.

I. LES PRODUITS STIBIES.

=====

A. Historique.

Le traitement spécifique de la leishmaniose viscérale est de date relativement récente. Ce n'est que depuis 1915 que le kala-azar peut être guéri.

Sans entrer dans des considérations historiques, il est important de rappeler les grandes lignes de l' évolution de nos connaissances et de nos acquisitions successives en matière de thérapeutique des leishmanioses viscérales.

Après 1908 quand BRODEN, RODHAIN, MARTIN et LEBOEUF, eurent rapporté les très beaux résultats de leurs essais de traitement de la maladie du sommeil par le tartrate double d'antimoine et de potasse (tartre stibié, émétique), il devenait logique d'étendre cette thérapeutique aux leishmanioses, maladies parasitologiquement voisines des trypanosomoses et d'en escompter d'éventuels bénéfices.

C'est ainsi qu'en 1913, VIANNA et MACHADO utilisèrent avec un plein succès l'émétique dans la leishmaniose cutanéomuqueuse et, en 1915, CARIONA et DI CHRISTINA étendirent ce traitement au kala-azar infantile en Italie avec succès.

Ces résultats favorables furent confirmés par ROGERS, MUIR, PRICE et KNOWLES, qui démontrèrent en Inde la grande valeur du traitement antimonie.

B. Les moyens thérapeutiques.

1. Les sels d'antimoine.

Les premiers utilisés dès 1913 sous forme de tartrate, ont fait place ensuite à des sels d'antimoine mieux tolérés et plus efficaces, d'où l'utilisation successive :

- de dérivés stibiés trivalents : tartrate d'antimoine et de potassium, tartrate d'antimoine et de sodium.

- de dérivés stibiés pentavalents :

- . Le Stibenyl ou acétyl-stibamine qui contient 34 % d'antimoine.

- . Le néostibosan ou stibosamine (42 % d'antimoine)

- . L'uréastibamine : 36,9 % d'antimoine.

- . Le Néostan ou stibamine glucaside.

- . Le Pentastib ou amino-phényl-stibinate de méthyl-glucamine : 26,4 % d'antimoine.

. Tous ces produits sont pratiquement abandonnés depuis la découverte de l'antimoniote de N-méthyl-glucamine ou GLUCANTIME. C'est le produit le plus utilisé en France (2168 RP). Il est à la fois actif et bien toléré ; en effet, les accidents sont devenus plus rares et plus bénins et surtout la mortalité due à l'antimoine a pratiquement disparu.

Ce changement radical du pronostic, assez rarement observé en médecine, n'est cependant obtenu que si deux conditions sont remplies :

- précocité de la thérapeutique,
- méthode rigoureuse pour son application.

La précocité est malheureusement rarement réalisée. On ne pense pas assez vite à cette affection, peu fréquente c'est vrai, mais cependant non exceptionnelle. Arrivée aux stades ultimes, la maladie est difficile à guérir et le traitement comporte des dangers redoutables surtout au début de son application.

Le Glucantime renferme 28,35 % d'antimoine et 4,5 % d'azote. Il se présente en ampoules de 5 ml de solution aqueuse à 30 %. Chaque ampoule contient donc 1,50 g de glucantime. L'administration est possible par voie intraveineuse mais en pratique on lui préfère la voie intramusculaire profonde. La posologie est de 100 mg par kg de poids et par jour, à doses progressives pendant douze à quinze jours. La dose totale pour un adulte oscillant entre 70 et 85 g de Glucantime.

Chez l'enfant, GIRAUD à Marseille pense que des doses de 100 mg par kg et par jour sont trop fortes et susceptibles d'entraîner un accident mortel de temps à autre. Il propose des doses de 60 mg par kg comme dose maxima suffisante que l'on peut atteindre au bout de 4 ou 5 injections, faites à doses progressives, en commençant par le tiers de cette dose maxima. Chez l'enfant, GIRAUD conseille de faire quatre injections quotidiennes successives de 30, 30, 40, 40 mg par kg puis onze injections quotidiennes de 60 mg par kg.

2. Incidents et accidents des produits stibiés.

Mais il ne faut pas oublier, même avec le Glucantime, la survenue possible d'accidents d'intolérance ou d'intoxication si l'on s'écarte des règles très précises qui doivent présider à l'administration de ce médicament.

a) La Stibio-intolérance initiale :

.....

survient en début de cure et plus particulièrement dans les formes avancées de la maladie. L'emploi de fortes doses la favorise mais elle peut survenir avec des doses relativement modérées, elle peut même survenir après une amélioration initiale passagère.

Pour expliquer cette intolérance, on invoque une allergie à l'antimoine ou une libération soudaine de produits toxiques, dus à la désintégration du parasite sous l'effet du traitement.

Cette intolérance est objectivée par une hyperthermie souvent brutale, atteignant ou dépassant 40°. L'état général s'altère, la pâleur s'accentue, des phénomènes pulmonaires apparaissent, accompagnés souvent de toux coqueluchoïde. On peut observer des troubles de conscience, des frissons, des vomissements et des éruptions cutanées. Des infections diverses à allure suraiguë

sont souvent surajoutées, sans que l'on puisse faire la part de ce qui revient à l'intolérance médicamenteuse et à l'infection proprement dite.

Si l'on méconnaît la gravité de ces troubles et si l'on continue la série à des doses progressives, la mort en hyperthermie peut être la conséquence de ce surdosage. Il est recommandé d'arrêter les injections stibiées, de réaliser quelques transfusions, d'administrer quelques antibiotiques jusqu'à ce que le calme revienne. Le traitement pourra alors être repris très prudemment.

b) La Stibio-intoxication :

Elle représente en général des phénomènes tardifs, survenant soit à la fin de la cure, soit après elle.

Les accidents polynévritiques représentent des accidents tardifs, très rares, de la cure stibiée.

Des troubles évocateurs peuvent se manifester, tels que brusques clochers de la courbe de température, arthralgies (douleur des épaules, signe caractéristique), vomissements, diarrhée, toux, albuminurie.

Des accidents graves ou même mortels sont possibles : hémorragies, phénomènes broncho-pulmonaires, troubles encéphalitiques, néphrites, qui peuvent emporter le malade en quelques jours quoi que l'on fasse.

Ces accidents commandent bien sûr, l'arrêt du traitement, celui-ci n'étant repris plus tard qu'avec prudence, sous protection histaminique ou cortisonique.

c) La Stibio-résistance :

Est devenue plus rare à l'heure actuelle en raison de la tendance à employer des doses fortes et quotidiennes de Glucantime. Elle survient surtout lorsque le traitement est fait à doses trop faibles ou trop tôt interrompu après une première amélioration.

II. LES DIAMIDINES.

=====

A. Historique.

L'action heureuse de la 4-diamidine-stilbène (stilbamidine) dans les trypanosomoses animales et humaines reconnues par MAC LETCHIE en 1941 au Nigeria, incita les auteurs à utiliser ce médicament dans la leishmaniose viscérale.

C'est NAPIER qui publia le premier résultat en Inde : 108 cas traités dont 98 guérisons obtenues en 8 injections. Par la suite, ADAMS et YORK, NAPIER et SEN en 1941, rapportèrent toujours en Inde, des succès remarquables. Les mêmes bons effets furent reconnus par COLE, COSGROVE et ROBINSON, MOHAMED SADI. Les cas antimonio-résistants, de pronostic redoutable, furent guéris par la Stilbamidine.

En France, c'est Paul GIRAUD qui employa le premier le médicament dès 1942.

Il semble que les diamidines soient des médicaments qui peuvent à eux seuls amener la guérison du Kala-azar. Mais si l'on observe des guérisons totales et définitives avec ces produits, la guérison semble être plus lente à obtenir et plus aléatoire si on les emploie exclusivement.

B. La Lomidine.

On utilise actuellement exclusivement la LOMIDINE, les autres diamidines étant trop toxiques. La Lomidine ou Di-(Amidino-4-phénoxy)-1,5-pentane, pentamidine (2512 RP), est un dérivé organique de synthèse, doué de propriétés trypanocides énergiques, actif également sur la leishmania.

Elle se présente en solution titrée à 4 % (titre exprimé en Lomidine base). 1 ml = 40 mg de Lomidine base, les ampoules de 3 ml sont dosées à 120 mg.

La dose habituelle varie chez l'adulte de 2,5 mg à 3 mg par kg de poids. Les injections se font en intramusculaire tous les deux jours. La cure est commencée par trois injections à mi-dose, on utilise la dose complète pour les douze autres injections.

La cure de Glucatime est souvent complétée par une cure de Lomidine. Celle-ci consolide la guérison et évite le plus souvent de recourir à l'antimoine.

Il est recommandé de laisser un intervalle de 1 mois entre chaque série, si une ou plusieurs séries supplémentaires sont nécessaires.

C. Incidents et accidents.

Pendant longtemps, ce médicament a été considéré comme inoffensif et susceptible d'être utilisé à fortes doses. L'expérience a montré qu'il fallait agir comme pour l'antimoine, avec une certaine prudence.

- Il existe d'abord des inconvénients locaux : douleur au point de piqûre, accompagnée d'un peu de gonflement de la fesse et d'un petit saignement local.

- on observe essentiellement des incidents d'ordre cardio-vasculaire : crises tachycardiques, hypotension, lipothymies, syncopes, anomalies de l'ECG portant sur la phase de repolarisation.

- des troubles digestifs peuvent également s'observer avec des nausées, vomissements, sialorrhée, prurit.

- il est prudent de surveiller glycémie et glycosurie pendant la cure de Lomidine, celle-ci pouvant entraîner des perturbations du métabolisme glucidique.

- on a signalé également des troubles neurologiques, des crises épileptoïdes.

- une atteinte rénale, avec albuminurie et élévation de l'azotémie a été signalée également.

Il faut dire cependant que ces accidents dus aux diamidines, sont beaucoup moins graves que les accidents dus aux antimoniés. S'ils se produisent, il suffira de cesser ou d'espacer les injections et les choses s'arrangeront en général sans suites ultérieures.

-:-

III. LES TRAITEMENTS ASSOCIES.

=====

Ce sont essentiellement des traitements symptomatiques :

- traitement de l'anémie :

Les transfusions constituent une cure efficace et inoffensive à condition de respecter les précautions usuelles. Elles sont d'autant plus indiquées que le cas est plus grave, l'anémie plus marquée et aussi bien entendu, si des accidents hémorragiques même bénins se présentent.

Elles peuvent être répétées, mais n'ont aucune action directe sur l'évolution de la maladie et ne doivent être considérées que comme des adjuvants des médications majeures.

En règle générale, une anémie en dessous de 2 millions de globules rouges, doit être corrigée par une transfusion, faite préalablement, avant la mise en route du traitement.

- les antibiotiques :

De nombreux essais effectués sur des antibiotiques, paraissant avoir une action leishmanicide in vitro et même in vivo chez le hamster, se sont soldés, à l'exception peut-être de l'amphotéricine B, par des échecs sur le plan pratique.

L'amphotéricine B ou Fungizone s'administre en perfusions veineuses lentes (8 à 10 heures), en commençant par 0,1 mg par kg pour atteindre progressivement 1 mg par kg. Les perfusions espacées de 48 heures sont répétées jusqu'à la guérison du malade, en surveillant étroitement ionogramme, ECG, fonction rénale et formule sanguine. Très toxique, cet antibiotique ne sera utilisé qu'en ultime recours, après l'échec de toutes les autres thérapeutiques, y compris la splénectomie.

Par contre, dès qu'une affection surajoutée complique la maladie spécifique, ou en cas d'intolérance, leur emploi est logique, et dans une certaine mesure efficace. (Ref. 1 et 44) (GIRAUD-RANQUE).

- Place des corticoïdes dans le traitement du K.A.

Leur efficacité est controversée. L'association de la corticothérapie à la thérapeutique stibiée est discutée depuis quelques années. Certains auteurs préconisent son association aux dérivés stibiés, à doses modérées et dégressives pendant une semaine ; cette association augmentant grandement le confort de l'enfant en accélérant la chute thermique, et en diminuant les réactions générales et locales au traitement spécifique. Les corticoïdes peuvent normaliser la courbe thermique, parfois même de façon spectaculaire, mais la fièvre se rallume après l'arrêt du traitement. Les troubles protidiés peuvent être aussi favorablement influencés, mais la splénomégalie et les troubles hématologiques ne se modifient pas (Ref. 32 et 44) (KITINGE-RANQUE).

Pour d'autres et en particulier pour GIRAUD, la corticothérapie se révèle non seulement inutile mais dangereuse. On l'accuse, employée à de hautes doses, de favoriser la dissémination des leishmania et à doses moyennes, de ne pas renforcer l'action de l'antimoine. Expérimentalement, en effet, on injecte des corticoïdes aux animaux inoculés pour favoriser le développement de la parasitose et la rendre plus rapidement évolutive (Ref. 11 et 32) (RIOUX 1970, KITINGE).

L'indication de la corticothérapie sera d'autant plus large que le diagnostic aura été plus tardif et que le malade se présente en mauvais état. De toutes façons, le traitement sera fort et bref.

- Place de la splénectomie dans le traitement du K.A. :

Elle ne garde à l'heure actuelle plus guère d'indications, si ce n'est en quelques circonstances, où on peut l'envisager comme étant un geste salutaire.

- c'est surtout en face d'un "hypersplénisme hémorragique" que l'on doit discuter l'ablation de la rate. C'est le seul moyen semble-t-il, de déterminer une remontée brutale du taux des plaquettes et d'enrayer l'évolution fatale. BERNHEIM M. et Coll. rapporte une observation de kala-azar, chez un

enfant de 20 mois, où la splénectomie est pratiquée en pleine scène hémorragique. Dès le clampage des vaisseaux spléniques, on note la cessation totale et définitive de toute hémorragie.

Les complications hémorragiques du kala-azar comportent un pronostic très grave, en leur présence, le traitement étiologique de la maladie doit être précédé de celui du syndrome hémorragique.

- La splénectomie peut être envisagée également lorsqu'on se trouve en présence d'une rate fibreuse, séquellaire, pouvant être à l'origine d'un syndrome de Banti. Une telle complication ne se voit pratiquement que chez l'adulte et dans des régions où d'autres facteurs étiologiques, paludisme en particulier, peuvent intervenir.

- Une troisième éventualité, est celle de malades résistant à toute chimiothérapie et chez lesquels on assiste à une séquestration splénique des parasites.

Dans ces deux dernières circonstances, la splénectomie donne de bons résultats. Réalisée à temps, elle est suivie d'une régression des lésions hépatiques lorsque l'intervention a enlevé une rate fibreuse. En cas de chimio-résistance, on assiste à une sensibilité nouvelle à la thérapeutique.

IV. LES CONTRE-INDICATIONS

=====

a) A l'antimoine :

La contre-indication majeure est représentée par la tuberculose pulmonaire. Il faut également être prudent en cas d'atteinte rénale, de syndrome hémorragique, d'affection cutanée ou d'atteinte hépatique.

b) Aux diamidines :

On doit s'abstenir si une anomalie cardiaque se révèle soit cliniquement, soit à l'électrocardiogramme.

Il faut savoir également que l'antimoine a une action cumulative, il est nécessaire d'attendre au moins 6 semaines pour recommencer une nouvelle cure, si celle-ci s'avère nécessaire.

C'est l'ECG qui permet le mieux de fixer la durée de cet intervalle. En effet l'accumulation de l'antimoine dans l'organisme détermine un aplatissement ou une inversion de T avec parfois allongement de ST. Le retour des tracés à la normale permet de reprendre le traitement.

V. LES CRITERES DE GUERISON.

=====

L'évolution peut être appréciée selon quatre critères :

- un critère clinique : apyrexie, diminution de la splénomégalie, amélioration de l'état général et retour à un teint normal.
- un critère hématologique : hémogramme normal
vitesse de sédimentation normale.
- un critère biologique : retour à un équilibre protéique.
- un critère sérologique.

Le déséquilibre protidique initial est en général long à se réparer et le profil électrophorétique peut rester anormal durant plusieurs mois, nécessitant une surveillance prolongée afin de contrôler la normalisation et déceler une rechute. L'existence à long terme d'une leucopénie modérée et d'une discrète hyperglobulinémie peuvent constituer une séquelle biologique et ne semblent pas devoir faire craindre un réveil de la maladie.

Par contre, la persistance d'un signe d'alarme, principalement anémie et splénomégalie, nécessite une seconde cure en général, bien supportée et devant amener la rétrocession de ces symptômes.



OBSERVATION I

=====

Kala-azar chez un enfant de 23 mois, contracté au Portugal. L'un des myélogrammes pratiqués permet d'affirmer le diagnostic de Kala-azar, secondairement confirmé par la positivité du sérodiagnostic par immunofluorescence.

Evolution clinique favorable, après deux cures de Glucantime, persistance d'une VS à 55 % et d'une hypergammaglobulinémie à 30 %.

BRA... Manuel (Pr. GILLY Obs. 7761).

Né le 2 Décembre 1969.

Hospitalisé le 27 Novembre 1971 à l'âge de 23 mois.

ANTECEDENTS :

Enfant né à terme, par césarienne, ayant subi une intervention chirurgicale à l'âge de huit mois et demi, pour invagination intestinale.

La famille a fait un séjour dans la région du Portugal Nord-Est, de fin Juillet jusqu'au 18 Septembre 1971, au cours duquel l'enfant est en contact avec un chien. On signale d'ailleurs que la grand-mère a perdu un de ses enfants à l'âge de deux ans, des suites d'un Kala-azar.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Débute vers le 20 novembre, avec l'apparition de douleurs abdominales, survenant la nuit, par accès, accompagnées de météorisme abdominal et d'une hyperthermie à 39°.

Le 23 Novembre, l'enfant fait une rhinopharyngite qui motive une consultation médicale, puis l'hospitalisation.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant est fébrile, pâle (2.650.000 globules rouges pour 7,2 g d'hémoglobine).

A l'examen, on découvre quelques adénopathies inguinales bilatérales et cervicales, de type banal. Mais surtout, on découvre une hépatomégalie à un travers de main et une splénomégalie à quatre travers de doigt, avec circulation collatérale abdominale.

On retrouve à l'auscultation un petit souffle systolique de base. La vitesse de sédimentation est à 60 %. Le reste de l'examen est normal.

L'hypothèse d'un Kala-azar est évoquée et les recherches orientées dans ce sens là.

EXAMENS BIOLOGIQUES :HEMOGRAMMES :

	27/11	1/12	4/12 : transfus. 250 cm ³ ↓ Glucantime (1ère cure) 6/12 ←	13/12	Glucantime (2ème cure) 3/1/72 ←
Globules rouges	2 650 000	2 280 000	3 300 000	3 310 000	3 730 000
Globules blancs	4 000	3 300	4 200	7 500	7 300
Hémoglobine	7,2 g	6,5	9,8	9,7	10,9
Polynucléaires neutrophiles	20	21	15	25	49
Grands lymphocytes	76	21	69	23	35
Lymphocytes	6	42	16	48	12
Monocytes		17		2	
Plaquettes	82 000	78 000	90 000	170 000	300 000
Prothrombine	52 %		68 %		
V. Sédimentation	60 %		55 %	63 %	

ELECTROPHORESES :

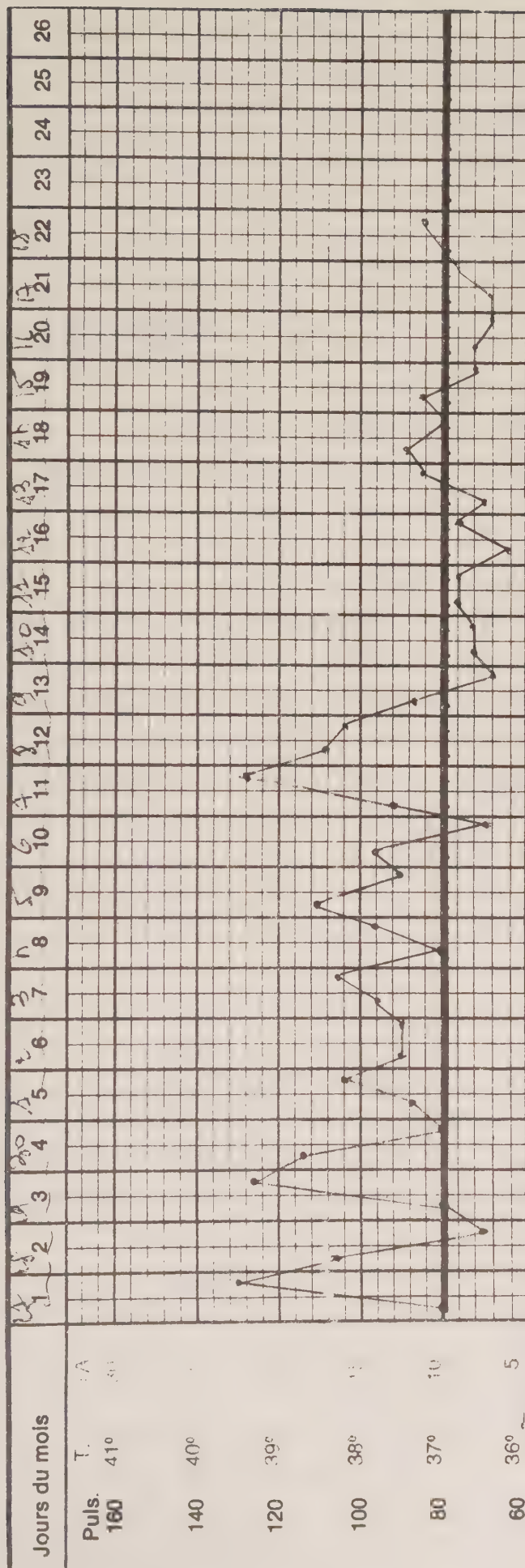
	29/11/71	1/12/71	4/1/72
		Glucatine (1ère cure) ↓	(2ème cure) ↙
Protéines totales	74 g/l	71	88
Albumine	42 %	37 %	45 %
Alpha I	3 %	5 %	3 %
Alpha 2	5 %	8 %	9 %
Beta	11 %	12 %	13 %
Gamma (N : 13-17 %)	39 %	38 %	30 %

TESTS HEPATIQUES :Transaminases :

	27/11	29/11	10/12
S.G.O.T.	280 URF/ml	195	160
S.G.P.T.		260	330

Bilirubine :

	29/11	14/12
Totale	20 mg/l	11
Conjuguée	0	0
Non conj.	20	11



Poids 12 kg
Examens

Caractéristique
Généralité

Tests dits de FLOCCULATION :

Le 1/12/71

Hanger + + + +

Mac Lagan supérieur à 20

Flocculation + + + +

MYELOGRAMMES :

Le 29/11/71 : très rares éléments extra-cellulaires, arrondis et munis de deux noyaux, présentant un aspect de leishmanie.

Le 3/12/71 : moelle de densité cellulaire correcte ; nette érythroblastose, avec des éléments très mal hémoglobinisés, des hématies très hypochromes et quelques cellules cibles ; lignée granuleuse sensiblement normale, mais on rencontre de nombreux mégacaryocytes très plaquetto-gènes ; lymphocytose nette, avec quelques cellules hyperbasophiles et une plasmocytose d'allure sécrétoire ; on ne voit pas de leishmanie.

Le 4/12/72 : on ne trouve pas de leishmanie.

-:-

Le diagnostic envisagé d'après les données de la clinique, est confirmé par les différents examens biologiques demandés. Une transfusion de 250 cm³ de sang est pratiquée le 4 décembre 1971 et le traitement spécifique est rapidement mis en route à partir du 6 décembre.

Le Glucantime est commencé le 6 décembre, à la dose de 20 mg par kilo de poids et par jour les deux premiers jours, puis 40 mg par kilo et par jour les deux jours suivants, enfin huit injections à 60 mg par kilo et par jour. Soit une cure de douze jours, avec une dose totale de six grammes. A partir du 8 décembre, on associe au Glucantime, 1,5 mg de Cortancyl par kilo de poids et par jour, soit 20 mg par jour.

Le traitement est parfaitement supporté, la température baisse rapidement, l'état général s'améliore ; les taux de prothrombine, bilirubine et plaquettes sont normalisés. Le foie n'est plus qu'à un travers de doigt, mais la rate est toujours aussi volumineuse. De plus, une petite anémie normochrome avec légère neutropénie persiste.

Une deuxième cure de Glucantime s'avère nécessaire et l'enfant revient le 3/1/72, il présente à ce moment là :

- un foie à un travers de doigt
- une rate à deux travers de doigt
- une légère anémie à 3.730.000 globules rouges pour 10,9 g d'hémoglobine
- des transaminases : SGOT à 270 URF
SGPT à 160 URF
- des protéines totales à 88 g/l
- des gammaglobulines à 30 %

La deuxième cure est commencée le 4/1/72, selon le même protocole et poursuivie sans incident jusqu'au 15/1. L'enfant est revue à ce moment là : on ne retrouve plus ni l'hépatomégalie, ni la splénomégalie ; les transaminases sont normales ; les bilans de coagulation, hématologique et hépatique sont normaux.

Seule persiste une élévation de la vitesse de sédimentation à 55 % ainsi qu'une augmentation des protéines totales et des gammaglobulines.

On ne juge pas nécessaire de pratiquer une troisième cure de Glucantime.

La dose totale de Glucantime a été de 15 g.

DOSAGE IMMUNOCHIMIQUE DES IMMUNOGLOBULINES :

	6/12	4/1/72
IgG	2500 mg/100 ml	2246 mg/100 ml
IgM	376 mg	326 mg
IgA	98 mg/100 ml	67 mg/100 ml

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	1/12/71	10/1/72
En IMF	1/80	1/160
(Labo. Parasitologie de Faculté de Lyon)		

-:-

La contamination de l'enfant s'est faite probablement lors du séjour de la famille au Portugal, en août ou septembre 1971. Le début de l'histoire clinique se situant fin novembre 71; la période d'incubation est de l'ordre de 3 mois, ce qui est classiquement décrit.

Il faut souligner ici l'importance de l'hépatomégalie et la notion d'atteinte hépatique, révélée biologiquement avec une bilirubine non conjuguée à 20 mg/l, des transaminases SGOT à 280 unités, un cholestérol total à 1,5 g et une prothrombine à 53 %. Ces anomalies ont rapidement disparu avec le traitement spécifique.

Que doit-on penser de la persistance après traitement d'une hyperglobulinémie ? Doit-on penser que cette anomalie constitue une séquelle de l'affection parasitaire, qu'elle disparaît avec le temps, ou bien encore que la guérison est incomplète et aurait nécessité une surveillance plus longue et peut-être une troisième cure de Glucantime ?



OBSERVATION 2

=====

Kala-azar chez un homme de 37 ans, né en Algérie et paludéen depuis son plus jeune âge.

Tableau clinique pris pour un accès paludéen typique, mais inefficacité du traitement antipaludéen habituel ; un bilan est entrepris et le myélogramme permet de faire le diagnostic.

Deux cures de Glucantime, bien supportées, amènent la guérison clinique, seule persiste une hypergammaglobulinémie.

FER.... Jean (Pr. REVOL Obs. 20.201)

=====

Né le 20 janvier 1926.

Hospitalisé le 22 février 1963, à l'âge de 37 ans.

ANTECEDENTS :

Né en Algérie et résidant à Alger où il a vécu jusqu'au 22 décembre 1962, date à laquelle il arrive en France.

Paludéen depuis son plus jeune âge, il prend régulièrement de la Quinine puis de la Nivaquine.

Sa femme et ses enfants sont en bonne santé.

La famille n'a pas de chien.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Débute peu de temps avant son arrivée en France, le 15 décembre 1962, par un accès fébrile, pris tout d'abord pour un accès palustre mais que le traitement antipaludéen n'arrive pas à faire céder.

Les accès fébriles persistent et une première hospitalisation a lieu à Troyes, du premier au 26 janvier 1963. Un traitement associant Cortancyl et Pénicilline est entrepris, amenant la disparition des accès fébriles.

L'apparition de nouvelles poussées de température, environ douze jours après sa sortie de l'hôpital, avec douleur spontanée de l'hypocondre gauche, motive une nouvelle hospitalisation, à Lyon cette fois-ci.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

Le malade est fébrile, anémique (3.160 000 globules rouges pour 65 % d'hémoglobine).

A l'examen, la rate est bien perçue, à deux travers de doigt, molle, douloureuse surtout à la palpation. On découvre également une hépatomégalie à deux travers de doigt. Le reste de l'examen clinique est normal.

Le diagnostic de Kala-azar va être évoqué sur les données de la scène clinique et confirmé par le myélogramme et l'électrophorèse des protéines.

EXAMENS BIOLOGIQUES :HEMOGRAMMES :

	23/2/62	1ère cure Glucantime ↓	13/3/63
Globules rouges	3 160 000		3 860 000
Globules blancs	3 200		7 200
Hémoglobine	65 %		78 %
Polynucléaires neutrophiles	45		62
Lymphocytes	13		12
Grands lymphocytes	19		7
Monocytes	16		15
Plaquettes	200 000		452 000

ELECTROPHORESES :

	23/2/63	1ère cure Glucantime ↓	4/3/63	11/3/63
Protéines totales	63 g/l		65 g/l	86 g/l
Albumine	50,3 %		43,9 %	46 %
Gamma	29 %		31,5 %	29,6 %

MYELOGRAMME :

Le 26 février 1963, moelle riche avec nettes plasmocytose et érythroblastose. Présence d'amas de cellules réticulaires type macrophages avec nombreuses leishmanies intra-cellulaires.

Une cure de Glucantime est entreprise dès le premier mars, à la dose de 80 mg par kilo de poids et par jour, sur une durée de quinze jours.

Le traitement est parfaitement supporté, la température cède dès le troisième jour de traitement, la rate fond rapidement, seule persiste une discrète anémie à la numération. De même le tracé électrophorétique reste perturbé. Le malade quitte le service le 16 mars 1963, ayant reçu la dose de 90 grammes de Glucantime.

Après une interruption de quinze jours, une deuxième cure de Glucantime est faite, aux mêmes doses, pendant quinze jours, sans aucun incident.

Le malade est revu après cette deuxième cure et ne garde comme seule séquelle de la maladie qu'une augmentation des gammaglobulines à l'électrophorèse.

-:-

Quelques points sont à souligner à propos de cette observation :

- du point de vue épidémiologique, il ne fait aucun doute que le malade s'est contaminé en Algérie et a commencé son infection là-bas.

- d'autre part, l'observation montre bien la difficulté qu'il y a à faire la part de ce qui revient au Kala-azar et de ce qui revient au paludisme.

Il n'est pas en effet très surprenant de trouver chez cet ancien paludéen, des épisodes fébriles, une anémie avec leucopénie, ainsi qu'une splénomégalie.

Seule la mise en évidence de l'agent pathogène sur le myélogramme a permis de porter le diagnostic de Kala-azar.

- Soulignons enfin l'évolution très particulière de la courbe électrophorétique des protéines, sous traitement Stibié. On note en effet, au décours de la première cure de Glucantime, une importante augmentation des protéines totales qui passent de 63 g/l à 86 g/l et des gammaglobulines qui, elles, passent de 29 % à 29,6 %.



OBSERVATION 3

=====

Kala-azar survenant chez une enfant de 22 mois qui a toujours vécu dans le département du Rhône, à part un bref séjour dans le Midi de la France, près d'Aix-en-Provence, en avril 74. Contamination possible dans le département des Bouches du Rhône, dans ce cas, l'incubation a duré 11 mois.

Diagnostic longtemps hésitant puisque trois myélogrammes pratiqués successivement ont été négatifs, ultérieurement, la lame d'apposition d'une biopsie médullaire faite en crête iliaque, montre des Leishmania, puis la sérologie devient positive.

Traitement bien supporté, ayant comporté 2 cures de Glucantime, plus 1 de Lomidine ; guérison.

GRA... Annie (Pr. GILLY Obs. 11940)

=====

Née le 4 juin 1973.

Hospitalisée le 26 mars 1975 à l'âge de 22 mois.

ANTECEDENTS :

La plus jeune de la fratrie de trois, jusque là en bonne santé. Ses vaccinations sont en règle, y compris le BCG.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Début vers le 15 mars 75 par une vulvo-vaginite, traitée pendant cinq jours avec de l'acide nalidixique.

La température apparaît deux jours après cette vulvo-vaginite,

persistant à 39-40°, malgré un traitement antibiotique prescrit aussitôt.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant est un peu abattue, fébrile (hyperthermie évolutive depuis six jours), au teint pâle (3 200 000 globules rouges pour 7,5 g d'hémoglobine).

L'examen se révèle entièrement normal à part une hépatomégalie à un travers de doigt ; on ne perçoit pas de rate, ni de ganglions, sinon quelques adénopathies inguinales banales.

La vitesse de sédimentation est à 50 % et la cuti-réaction est négative.

Le 2 avril, l'examen clinique montre une pâleur cutanéomuqueuse très importante, les yeux sont cernés. L'hyperthermie persiste avec des clochers fébriles trois à quatre fois par jour, s'accompagnant de frissons et de pâleur intense.

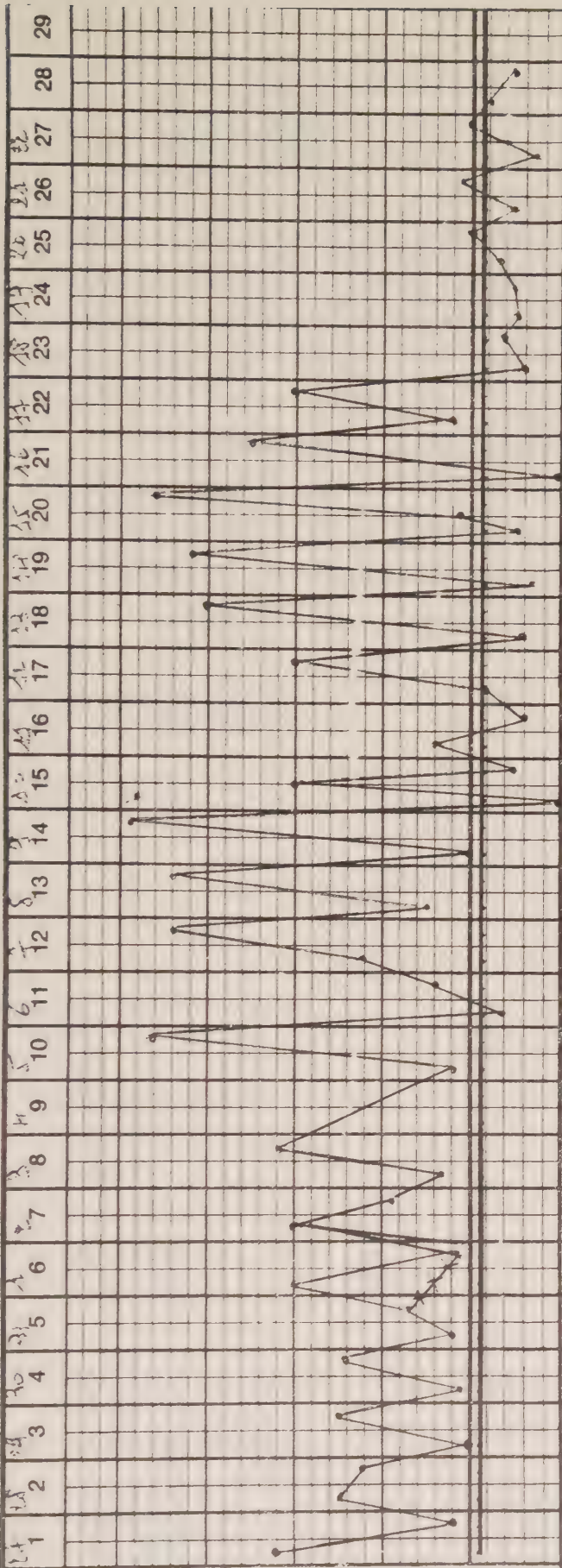
Le 8 avril, on assiste à une augmentation de l'hépatomégalie (matité de la base), ainsi qu'à l'apparition d'une splénomégalie, le bord de la rate devient tranchant. Il existe de plus, au niveau des faces internes des deux tibias, de discrètes ecchymoses.

DIAGNOSTICS ENVISAGES :

- Devant un tel tableau, est évoquée une affection type leucose ou sympathoblastome, mais les deux myélogrammes pratiqués ne montrent pas d'éléments malins ; ils révèlent par contre une granulocytose avec déviation à gauche, très en faveur d'une étiologie infectieuse.

- L'hypothèse d'une infection bactérienne ou virale est abandonnée, les différents sérodiagnostics demandés reviennent en effet négatifs.

- On élimine également une anémie hémolytique puisque le bilan d'hémolyse est normal.



Poids 360

Exams

totipen

Colibactine

Colibactine

Colibactine

360 11 110

360 110

360 110

360 110

Seuls restent donc en suspens deux diagnostics :

- Une tuberculose hémotogène grave, serait compatible avec les signes cliniques (gros foie, grosse rate) et les signes biologiques (NF, moelle, négativation de la cuti qui était positive il y a un an). Une recherche de BK est demandée, qui reviendra négative.

- Un Kala-azar, et dans cette hypothèse, on demande un contrôle de l'électrophorèse des protéines, une sérologie, ainsi qu'une biopsie médullaire en crête iliaque. On a la surprise de découvrir sur la lame d'apposition de la biopsie de moelle osseuse, des leishmanies. Plus tard, le résultat positif de la sérologie demandée, viendra confirmer ce diagnostic.

EXAMENS BIOLOGIQUES :

HEMOGRAMMES :

		5/4 : transfus. 250 cm ³		Glucantime 1ère cure 19/4	
	26/3	↓	8/4	↓	28/4
Globules rouges	3 200 000	2 960 000		2 690 000	4 000 000
Globules blancs	3600	3200		3100	8100
Hémoglobine	7,5 g	9 g		7 g	11 g
Polynucléaires neutrophiles	50				
Lymphocytes	31				
Grands lymphocytes	18				
Plaquettes	102 000	53 000		110 000	410 000

ELECTROPHORESES :

	25/3	14/4	19/4 : Glucantime ↓	22/4	% normal
Protéines totales	62 g/l	62 g/l		72 g/l	
Albumine	47 %	46 %		69 %	60-65 %
Alpha I	6 %	6 %		3 %	3-5 %
Alpha 2	20 %	10 %		6 %	6-9 %
Beta	13 %	13 %		12 %	7-10 %
Gamma	16 %	25 %		10 %	13-17 %

MYELOGRAMMES :

Le 28 mars 75, grain médullaire assez riche, avec une lignée neutrophile représentée à tous les stades, mais nettement déviée à gauche, avec de nombreux promyélocytes. Forte érythroblastose, nombreux mégacaryocytes. Il n'a pas été vu de cellules suspectes de malignité.

Le 1er Avril 75, grain médullaire riche, avec prédominance de la lignée neutrophile, représentée à tous les stades, mais encore déviée à gauche. Erythroblastose en pourcentage correct avec de petits troubles de la maturation.

Le 9 avril 75, sang médullaire de densité un peu faible, avec une lignée neutrophile représentée à tous les stades, mais nettement déviée à gauche et par ailleurs nombreuses et volumineuses granulations. Erythroblastose en pourcentage correct et mégacaryocytes présents.

Le 14 avril 75, la biopsie iliaque montre au point de vue histologique une moelle riche, hyperplasique, avec disparition de tout tissu adipeux ; l'hyperplasie porte sur les lignées granuleuses, érythroblastiques et mégacaryocytaires ; plasmocytose réactionnelle notable ; présence de petits îlots nécrotiques avec des macrophages surchargés d'hémosidérine ; ces lésions permettent d'éliminer une pancytopénie liée à une hémopathie ou à une anomalie de structure médullaire, et évoquent surtout un syndrome inflammatoire à retentissement médullaire.

La lame d'apposition montre un grain médullaire riche, avec une lignée neutrophile abondante, bien représentée à tous les stades ; les érythroblastos sont normaux ; nette plasmocytose ; mégacaryocytes présents, mais surtout il faut noter la PRESENCE DE RARES MAIS INDISCUTABLES LEISHMANIES.

Le 5 avril 75 : recherche de cellules LE : négative
 test au Latex négatif au 1/10e
 réaction de Waaler Rose négative au 1/4
 recherche d'anticorps antinucléaires négative.

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	14/4	25/4
En immunofluorescence	1/640	1/640
(Labo. Parasitologie de la Faculté de Lyon)		

--

Dès la confirmation du diagnostic, un traitement spécifique est entrepris le 19 avril à doses progressives : 30 mg par kilo de poids le 19 avril, 60 mg par kilo de poids le 20 avril puis 120 mg par kilo de poids et par jour, du 21 avril au 30 avril ; soit au total une série de douze injections représentant une dose totale de Glucantime de 11,80 g. L'enfant reçoit également, et ceci depuis le 14 avril, 20 mg de Cortancyl et 1,5 g de Totapen par jour. Sous l'influence de ce traitement, la température chute rapidement, l'état général se restaure, la vitesse de sédimentation est seulement à 10 % le 24 avril. Par contre, on palpe toujours un foie à 1/2 travers de doigt, la rate n'est plus palpable.

On décide de consolider la cure de Glucantime par une cure de Lomidine, à partir du 3 mai. On pratique une série de douze injections, un jour sur deux, à la dose de 2,25 mg par kilo de poids. Le traitement de Lomidine sera commencé sous le couvert d'une corticothérapie et antibiothérapie associées, mais le Cortancyl sera donné à doses dégressives à partir du 29 avril, pour être arrêté le 6 mai.

L'enfant est revue à la consultation le 20 Juin 75, l'état général est bon, on ne palpe pas de rate mais le foie est toujours à 1/2 travers de doigt.

Une deuxième cure de Glucantime est commencée le 20 Juin 75, aux mêmes doses que précédemment et pendant douze jours. On ne note aucun incident pendant toute la durée du traitement.

Ce kala-azar présente deux points particuliers :

- longueur de la période d'incubation
- prédominance de l'hépatomégalie sur la splénomégalie.

- La contamination, si elle a eu lieu lors du séjour de la famille dans une ferme près d'Aix en Provence, où l'enfant aurait été en contact avec des chiens, précède de sept mois les premiers symptômes.

- Un signe important du tableau classique du Kala-azar manque au début de la maladie, il s'agit de la splénomégalie qui n'apparaîtra qu'au décours de l'évolution, sans atteindre toutefois un volume très important. D'autre part, l'hypergammaglobulinémie à 25 % redeviendra normale sous traitement, ce qui est un fait assez rare ; en effet, habituellement, l'hypergammaglobulinémie persiste à un taux élevé après le traitement.



OBSERVATION 4 =====

Kala-azar typique chez une enfant de 21 mois, contracté en Ardèche, diagnostiqué sur le myélogramme et confirmé secondairement par le sérodiagnostic positif en immunofluorescence.

L'évolution se fera vers la guérison, après deux cures de Glucantime.

JAF.... Elisa (Obs. 9145 Pr. BETHENOD)
=====

Hospitalisée le 4 avril 1977 à l'âge de 21 mois.

ANTECEDENTS :

Enfant en bonne santé jusque là, à part une bronchite asthmatiforme à 17 mois.

Il est à noter que le B.C.G. n'a pas été fait.

EPIDEMIOLOGIE :

L'enfant a fait un séjour en Ardèche en février 1977. Deux localités de l'Ardèche sont concernées en ce qui concerne la contamination : le hameau de Sarrabasche sur la commune de Beaumont et le hameau de Nouzareth sur la commune de Rocles.

Dans cette région ardéchoise, la leishmaniose canine est importante et dans les deux hameaux, des chiens atteints de cette maladie ont dû être abattus.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Débute en mars 1977 par un épisode de gastro-entérite avec selles vertes et température à 40°. Un traitement antibiotique est entrepris. L'enfant fait ensuite une rhino-pharyngite au cours de laquelle la température monte malgré les antibiotiques. Après une accalmie d'environ une semaine, la température va s'installer de façon permanente, avec des clochers à 39-40°, accompagnés d'un catarrhe nasal et d'une toux survenant en quintes la nuit.

On a noté également à ce moment là que l'enfant est abattue, joue moins, présente un sommeil agité, un amaigrissement et une cyanose des lèvres.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant présente un teint pâle, légèrement ictérique (globules rouges à 2 900 000 pour 7,8 g d'hémoglobine).

Surtout l'examen clinique va révéler une hépatomégalie à deux travers de doigt et une importante splénomégalie à quatre travers de doigt, de consistance ferme, lisse, atteignant cinq centimètres sur la ligne médiane. On trouve quelques petits ganglions nuchaux postérieurs. Le reste de l'examen est normal. La vitesse de sédimentation est à 92 %.

DIAGNOSTICS ENVISAGES :

On pense d'abord à une primo-infection tuberculeuse, mais la rate est bien grosse.

Le diagnostic qui apparaîtrait le plus vraisemblable est celui d'une leucémie aiguë, mais la numération formule faite à l'entrée est rassurante et de plus, le myélogramme pratiqué ne montrera pas de cellules anormales, par contre, on aura la surprise d'y trouver des leishmanies.

Cliniquement, devant cette pancytopénie, le diagnostic de leucose était le premier à évoquer, mais à posteriori, quelques arguments orientaient vers le Kala-azar :

- pâleur particulière avec reflets chamois,
- volume très important de la rate qui dépasse l'ombilic mais n'est pas en équerre
- adénopathies non significatives
- absence de signes buccaux caractéristiques.

Le père signale que l'enfant avait une tique dans la chevelure pendant son séjour en Ardèche en Février 1977. La famille n'a pas de chien mais l'enfant séjourne fréquemment chez des amis qui ont de nombreux chiens et dont certains ont dû être abattus du fait de maladie.

EXAMENS BIOLOGIQUES.

HEMOGRAMMES :

	5/4	7/4	12/4	20/4	25/4
Globules rouges	3 800 000	2 900 000	2 900 000	2 800 000	4 500 000
Hématocrite	22 %	22 %	25 %	25 %	42 %
Hémoglobine	8,2 g	7,9 g	8,4 g	8,7 g	14,4 g
Globules blancs	2 700	2 800	3 600	2 200	6 800
Polynucléaires neutrophiles	16	33	12	6	32
Lymphocytes	48	60	75	35	31
Grands lymphocytes	32	3	12	4	27
Monocytes	4	3	1	4	8
Plaquettes	33 000	45 000	50 000	180 000	190 000

MYELOGRAMMES :

Le 6 avril 1977, grain médullaire riche avec une lignée neutrophile bien représentée à tous les stades, mais un peu déviée à gauche. On a environ 25 % d'érythroblastes assez mal hémoglobinisés et au niveau des hématies on note une nette hypochromie. Discrète plasmocytose à 3-4 %. Les mégacaryocytes sont présents. Mais surtout, présence d'assez nombreuses leishmanies intra-cellulaires.

Le 25 avril, après la première cure de Glucantime, grain médullaire de densité correcte, avec des lignées neutrophile et érythroblastique normales. Mégacaryocytes présents avec de nombreux et volumineux amas plaquettaires. Il n'y a pas de macrophage parasité.

ELECTROPHORESES :

	7/4	14/4	26/5	31/5
Protéines totales	76 g/l	77 g/l		74 g/l
Albumine	43,1 %	43,3 %	59,2 %	58 %
Alpha 1	8 %	8,5 %	2,9 %	3 %
Alpha 2	15,1 %	14,4 %	9,6 %	10 %
Beta	5,7 %	7,3 %	11,1 %	10 %
Gamma	22,3 %	23,7 %	15,7 %	19 %

TRANSAMINASES :

	12/4	21/4	Taux normal chez l'enfant de 0 à 2 ans :
S.G.O.T.	44	37	Inférieur à 36
S.G.P.T.	33	28	Inférieur à 28

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES :

Technique de LAUREIL et MANCINI

	14/4	2/6	Taux normal chez l'enfant de 0 à 2 ans :
IgG	1860 mg/100 ml	1160 mg/100 ml	520-1080
IgM	283	95	72-160
IgA	108	44	36-165

DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DES IgE : 119 unités/mlLYMPHOCYTES B et T :

	Le 18/4	Malade	Témoin normal
Cellules T		52 %	57 %
Cellules B		14 %	12 %

DOSAGE DES AUTO-ANTICORPS :

Le 14/4, dosage des anticorps anti-muscles lisses : positif.
 Titre en anticorps : 30

Le 5/5, dosage des anticorps anti-muscles lisses : positif.
 Titre en anticorps : 100

Par ailleurs le dosage des anticorps	anti-mitochondries
	anti-nucléaires
	anti-thyroïde
	anti-estomac
	anti-surrénale
	anti-muscle strié,
se révèle négatif.	

TESTS CUTANES :

Le test cutané à la Candidine pratiqué le 14/4 est négatif.

Le test à la Tuberculine est négatif le 6/4.

FORMOLEUCOGELIFICATION :

La formoleucogélification est négative le 21 avril.

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	7/4	29/4	27/5
IMF	1/40	1/40	1/40
FC	négatif	Négatif	1/4

Le traitement spécifique au Glucantime est commencé le 7 avril à la dose de 20 mg/Kg, le 8 avril, la dose est de 30 mg/Kg, le 9 avril on passe à une dose de 60 mg/Kg.

On a discuté de l'opportunité de faire une corticothérapie en début de traitement, mais finalement cette idée a été rejetée.

Le 13 avril, la température n'a pas disparu mais présente des pics moins élevés. Il n'y a pas de changement majeur dans la numération formule et les plaquettes sont à 30.000. On décide donc de passer à 90 mg/Kg, la dose journalière de Glucantime. Le traitement est très bien supporté et en fin de cure, le 22 avril, l'enfant se présente en bien meilleure forme, le teint n'est plus pâle malgré une hémoglobine encore à 7 g. La température a disparu depuis le 17 avril, le foie est perçu au ras des côtes et la rate a considérablement diminué de volume. Un seul point noir persiste, la numération formule montre toujours une anémie et une leuconeutropénie, si bien que l'enfant reçoit le 23 avril, une transfusion de 350 cm³ de sang frais.

A sa sortie de l'hôpital le 29 avril, l'enfant présente une bonne coloration cutanéomuqueuse. La rate est perçue à bout de doigt, le foie reste encore à un travers de doigt. Par contre, la numération formule ne montre plus de leuconeutropénie importante et la thrombopénie se normalise.

Un deuxième séjour à l'hôpital est fait à partir du 20 Mai. L'enfant est vive, joue beaucoup, la température a complètement disparu et l'examen clinique ne montre plus ni foie, ni rate, ni ganglion.

La deuxième cure de Glucantime est commencée le 21 mai à la dose de 30 mg/Kg, le 22 mai on passe à 60 mg/Kg et le 23 mai la dose est de 90 mg/Kg. Le traitement sera poursuivi à cette dose pendant 12 jours.

Lorsque l'enfant quitte l'hôpital, on peut considérer la guérison effective, en effet tous les examens biologiques sont normaux. La vitesse de sédimentation persiste à 20 % et la sérologie reste positive.

Au total, Kala-azar rapidement diagnostiqué, puisque le myélogramme fait dès les premiers jours de l'hospitalisation revient positif.

Il semble que le traitement spécifique ait été commencé à des doses insuffisantes puisque la température ne cède pas et qu'aucune amélioration clinique n'est observée. Par contre l'augmentation des doses thérapeutiques, entrainera la disparition de la température assez rapidement et l'amélioration de l'état général, ainsi que la diminution de la splénomégalie et de l'hépatomégalie.

Enfin s'est posé le problème d'une leuco-neutropénie persistante malgré le traitement et qui semble avoir cédé à une transfusion.



OBSERVATION 5

=====

Kala-azar chez une jeune femme de 35 ans, contracté en Ardèche. Le myélogramme est très positif, de même que les réactions sérologiques, ce qui permet de commencer le traitement à doses progressivement croissantes. Après un temps d'arrêt, cure de Lomidine. Le traitement est bien supporté ; guérison.

LAU.... Solange (Pr. BERTOYE Obs. 38 905).

Née le 2 septembre 1942.

Hospitalisée le 9 Janvier 1978 à l'âge de 35 ans.

ANTECEDENTS :

On ne relève rien de particulier, si ce n'est une intervention en 76 pour rétroversion utérine et fibrome.

Le B.C.G. est déjà ancien puisqu'il date de 1953. La cuti-réaction est négative lors de l'hospitalisation en janvier 78.

La malade a séjourné en Ardèche, à Sablières 07260 Joyeuse, en mai 1977.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

A commencé en juillet 77 par des accès fébriles répétés avec une température à 39-40°, survenant de façon presque quotidienne le soir, avec frissons et crises sudoro-algiques. Ces accès s'accompagnent d'une importante asthénie et anorexie.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

La malade est fébrile, pâle (3 500 000 globules rouges pour une hémoglobine à 9,3 gr).

L'examen permet de découvrir une importante splénomégalie à trois travers de doigt, légèrement douloureuse. Le reste de l'examen est normal, il n'y a pas d'hépatomégalie associée, ni d'adénopathies.

La vitesse de sédimentation est à 60 % et la formule sanguine est inversée, avec 40 % de polynucléaires et 60 % de lymphocytes.

EXAMENS BIOLOGIQUES.HEMOGRAMMES :

		Glucantime 11/1 ↓		Sang 250 cm ³ ↓	26/1 250 cm ³ sang ↓
	9/1/78	10/1	13/1	24/1	25/1
Globules rouges	3 500 000	3 080 000	2 770 000	3 090 000	3 300 000
Globules blancs	2 700	1 700	1 800	1 800	2 100
Hémoglobine	9,3 g	8,4 g	8 g	8,6 g	8,8 g
Hématocrite		27	26	27,5	28,5
Polynucléaires neutrophiles	40	26	46	38	37
Lymphocytes	60	26	40	16	46
Grands lymphocytes		30		16	5
Lymphocytes stimulés	1			10	
Monocytes	7	8	4	18	10
Plaquettes	199 999	155 000	194 000	192 000	203 000

DEUXIEME SEJOUR :

		Lomidine ↓	
	6/2/78	2/3	24/3
Globules rouges	3 500 000	4 240 000	4 360 000
Globules blancs	3 750	4 000	4 600
Hémoglobine	11,8 g	12 g	12,4 g
Polynucléaires neutrophiles	24	33	54
Lymphocytes	67	54	38
Lymphocytes stimulés	3	2	1
Monocytes	6	3	1
Plaquettes		244 000	254 000

ELECTROPHORESES :

		Glucantime ↓		
	6/1	10/1	16/1	20/1
Protéines totales	85 g/l	83 g/l	86 g/l	87 g/l
Albumine	30 %	31	30,8	34 %
Alpha 1	4	3,8	3,8	3
Alpha 2	7	6,8	6,5	3
Beta	8	7,5	7,4	7,2
Gamma	45	50,7	51,6	54,5 %
A/G			0,45	0,42

DEUXIEME SEJOUR :

		Lomidine ↓	
	8/2	2/3	6/3/78
Protéines totales	97, g/l	85 g/l	75 g/l
Albumine	40 %	50 %	43,9 %
Alpha 1	2	3	2,1 %
Alpha 2	5	7	7
Beta	7	8	8
Gamma	46 %	32 %	38,9 %
A/G	0,66		0,79

DOSAGE IMMUNO-CHIMIQUE DES IMMUNOGLOBULINES :

	16/1/78	23/1/78
IgA	57 mg/100 ml	53 mg/100 ml
IgG	4650 mg/100 ml	4650 mg/100 ml
IgM	243 mg/100 ml	226 mg/100 ml

Très forte augmentation des gammaglobulines, élévation relative des IgM.

TESTS IMMUNOLOGIQUES.

1) Recherche d'immuns complexes circulants par précipitation des
 125 ^{IC}_{iq} :

pourcentage de précipitation : 34,1 %
 valeurs normales : inférieur à 4 %

Conclusion : présence d'immuns complexes circulants.

2) Recherche de facteur rhumatoïde :

(latex sur lame) : positif à 1/64.

3) Dosages immunochimiques :

C ₃	(60-120)	97
C ₄	(200-800)	324
Facteur B	(100-350)	152
C _{Iq}	(72-128)	233
CH 50	% normal	

Conclusion : valeurs normales.

4) Numération des lymphocytes T et B sanguins :

- % de lymphocytes T dans le sang périphérique :

= cellules avec phénotype HTLA

(lymphocytotoxicité avec sérum anti-cellule T humaines)

72,5 % (normal : 49-78 %)

= cellules formant des rosettes E avec GRM :

74 % (normal = 40-75 %)

- % de lymphocytes B dans le sang périphérique :

= cellules avec concentration élevée d'immunoglobuline de surface

(IMF directe)

antisérum polyvalent : 11,5 % (normal : 10-32 %)

Conclusion : pourcentages normaux de lymphocytes T et B.

5) Réponse aux mitogènes :

Stimulant	Malade
0	1100 cpm
PHA	106.316 cpm
ConA	107.943 cpm
PWM	36.507 cpm

Conclusion : réponse proliférative normale aux mitogènes.

6) Réponse aux antigènes :

Antigène testé	Index de stimulation
PPD	1.0
Candidine	0,9
Streptokinase - streptodornase	1.0

Interprétation :

Le test est positif pour les mitogènes non spécifiques : PHA et PWM.
Le test est négatif pour les différents allergènes testés : tuberculine, candidine et varidase.

7) Test au nitrobleu de tétrazolium :

23 % de polynucléaires et monocytes réduisent le nitrobleu de tétrazolium. Le test a été effectué sur 200 cellules et la valeur normale est inférieure à 14 %.

C'est un test non spécifique qui permet d'étudier l'activité phagocytaire des neutrophiles circulants. L'intensification du catabolisme oxydatif du glucose, lors de la phagocytose peut être mis en évidence cytochimiquement par la réduction d'un sel de Tétrazolium.

TRANSAMINASES :

	10/1	3/1
S.G.O.T.	15	18
S.G.P.T.	23	14

MYELOGRAMME :

Le 11 Janvier, la lame fourmille de leishmanies, le plus souvent extra-cellulaires mais parfois intra-monocytaires.

FORMOLEUCOGELIFICATION :

Le 16 Janvier : positive
 Le 20 Janvier : positive en deux minutes.

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	12/1	20/1	10/2	11/3/78
Fixation du complément	négative	1/4	1/8	1/4
Immuno-fluorescence	1/40	1/40	1/160	1/80

Le traitement de Glucantime est commencé le 11 janvier à la dose de 15 mg par kilo de poids, le 12 à la dose de 30 mg, le 13 à la dose de 60 mg par kilo de poids et enfin à partir du 14 janvier à la dose de 100 mg par kilo de poids et par jour, pendant 12 jours. La dose totale aura été de 68,25 g de Glucantime. La malade reçoit deux transfusions de 250 cm³ de globules rouges, les 24 et 26 janvier.

Après un mois de repos, une cure de Lomidine est commencée le 2 mars, à la dose de 2,5 mg par kilo de poids et par jour, le 3 mars, à la dose de 3 mg par kilo de poids et par jour. On fait une série de douze injections, un jour sur deux. La dose totale de Lomidine aura été de 1770 mg. Le traitement est bien supporté malgré quelques indurations fessières.

Sous traitement, l'évolution est bonne, l'asthénie disparaît progressivement, l'anémie persiste mais cédera à deux transfusions ; à la fin de la cure de Glucantime, la rate n'est plus perçue. Seules persistent une sérologie positive et une forte augmentation des gammaglobulines : 38,9 %.

Au total, Kala-azar diagnostiqué très vite ; confirmation par le myélogramme et la sérologie. La guérison aura nécessité une cure de Glucantime suivie d'une cure de Lomidine.



OBSERVATION 6

=====

Kala-azar chez une enfant de 7 ans, contracté sur la côte méditerranéenne espagnole (Costa Brava), en août 73. Diagnostic tardif, en effet, quatre myélogrammes successifs reviennent négatifs ainsi que le sérodiagnostic par la méthode de fixation du complément.

Un traitement d'épreuve est tenté, en attendant le résultat de la sérologie par immunofluorescence.

L'efficacité du traitement au Glucantime, la positive de la sérologie en immunofluorescence confirment le diagnostic.

Deux cures de Glucantime amènent la guérison, seule persiste à l'électrophorèse des protéines, une hyper-gammaglobulinémie.

MAR.... *Violaine* (Pr. JEUNE Obs. 18 128)

=====

Née le 23 janvier 1967.

Hospitalisée le 12 avril 1974 à l'âge de 7 ans.

ANTECEDENTS.

Aînée d'une famille de deux enfants, enfant jusque là en bonne santé ayant présenté une hépatite virale en avril 71.

Ses vaccinations sont en règle ; le B.C.G. date du 4 décembre 1973.

EPIDEMIOLOGIE :

La famille a fait deux séjours en Espagne, sur la Costa Brava ; le premier en août 72, dans des conditions peu favorables, au cours duquel l'enfant présente d'ailleurs un épisode fébrile avec adénopathies cervicales. Le

deuxième séjour a lieu en Août 73. On note la présence d'un chien dans l'entourage familial.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Début fin février 74, avec l'apparition de troubles du sommeil et du comportement (pleurs fréquents), accompagnés d'asthénie et d'anorexie.

Un mois plus tard, apparition d'un syndrome infectieux associant une température évoluant sous forme de clochers fébriles à 38-39° et une pâleur importante. Ceci motive la première consultation médicale puis l'hospitalisation.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant est fébrile, pâle (3 360 000 globules rouges pour une hémoglobine à 9 g), présentant des ecchymoses des membres inférieurs (plaquettes à 62 000).

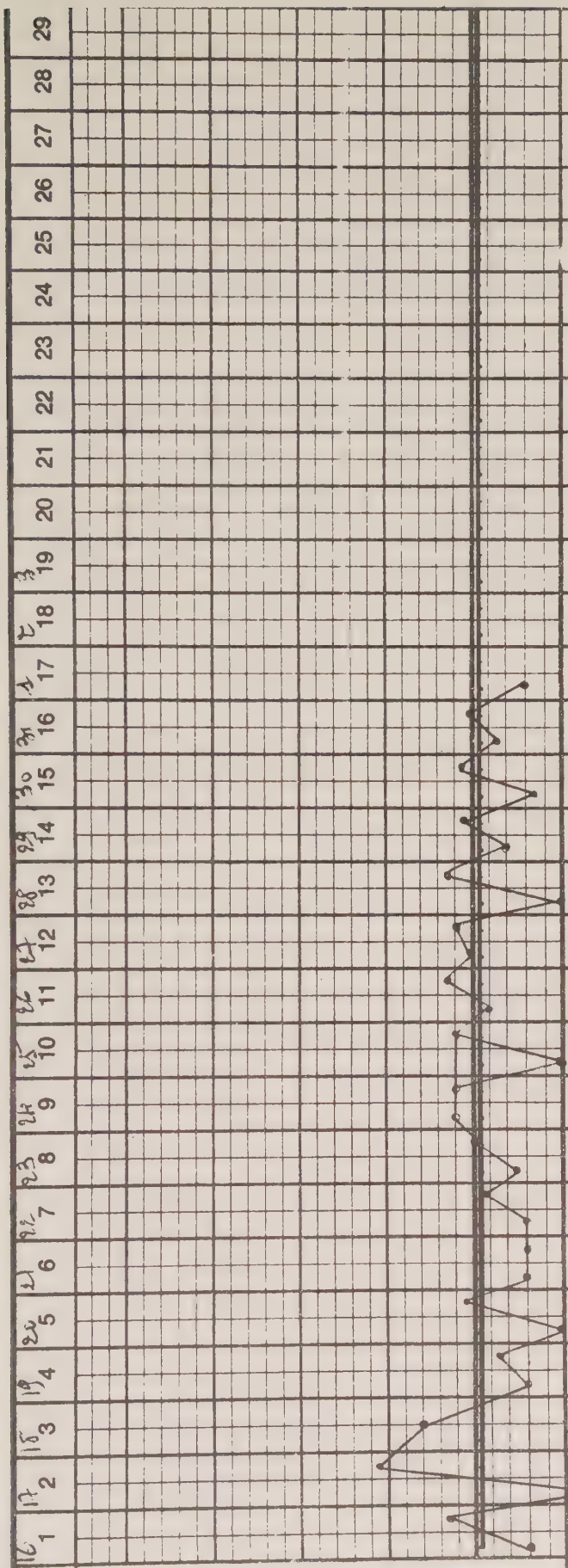
A l'examen, on découvre une splénomégalie à 3-4 travers de doigt, atteignant la ligne médiane en avant, ferme, non douloureuse, accompagnée d'une circulation collatérale thoracique. L'hépatomégalie est plus discrète, à un travers de doigt. Le reste de l'examen est normal, en particulier absence d'adénopathies périphériques.

La vitesse de sédimentation est à 44 %.

DIAGNOSTICS ENVISAGES :

Une leucémie aiguë est évoquée dès l'entrée dans le service, pour être finalement éliminée sur quatre myélogrammes et une biopsie médullaire iliaque, négatifs.

Un Kala-azar est évoqué sur la clinique et la notion de deux séjours en Espagne, pour être éliminé ensuite sur l'absence de leishmanies sur les différents myélogrammes pratiqués et au vue de la sérologie par la méthode de fixation du complément revenue négative (laboratoire de Lyon).



Poids 25

Examens 25

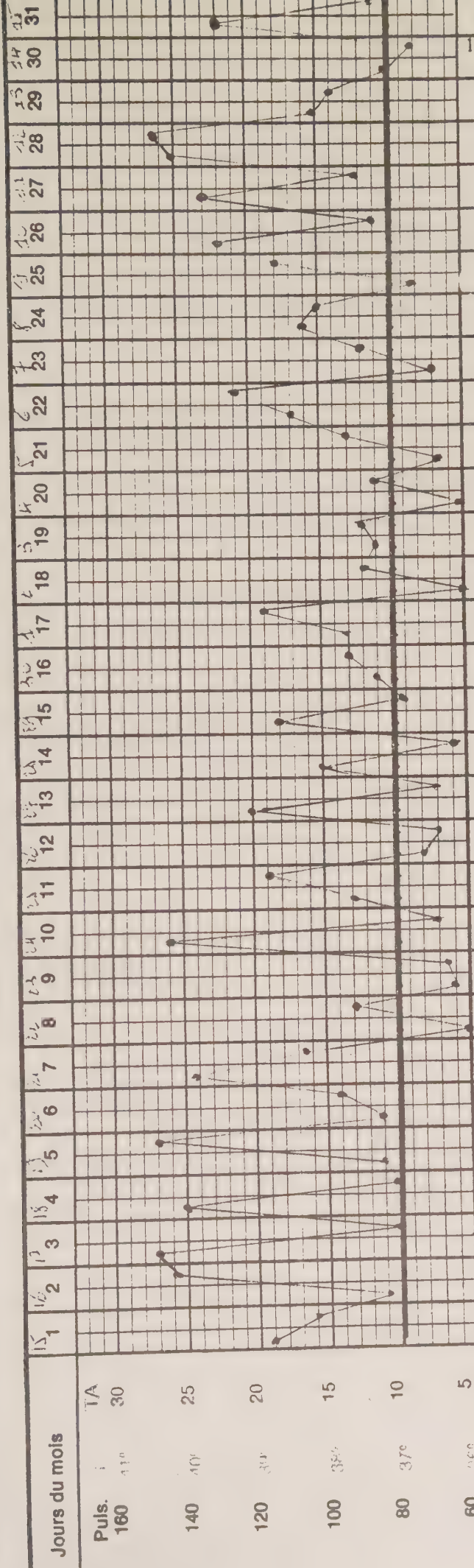
Expérience 25

Colonne 25

Mols: AVRIL 1974

OBS. 6 : MAR.... Violine

Div.



109

Poids 255g

Exams

Carroll
Lambert
Lambert

3

卷之四

Adiel

2	2
---	---

  	  	  	  	  	  	  	  	  	  
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Une maladie infectieuse est vite éliminée, toutes les sérologies pratiquées revenant négatives.

On évoque alors une maladie sanguine :

- une anémie hémolytique, mais le bilan d'hémolyse est normal.
- une maladie de Hodgkin, mais pas de lymphopénie, pas d'adénopathies et lymphographie normale.
- une collagénose, mais les recherches de cellules L E et d'anticorps antinucléaires restent négatives.
- un sympathoblastome est éliminé par principe et l'urographie intra-veineuse est normale, le myélogramme est normal.

EXAMENS BIOLOGIQUES.

<u>HEMOGRAMMES :</u>	18/4 : 250 cm ³ glob. rouges ↓ 12/4	Concentrés leuco plaquet- taires 19.22/4 ↓↓ 15/5	Glucantime 16/5 ↙ 22/5	31/5
Globules rouges	3 200 000	3 270 000	3 890 000	4 430 000
Globules blancs	2 700	2 000	3 800	5 300
Hémoglobine	9,6g/100ml	9,4	11,1	13,2
Polynucléaires neutrophiles	21	27	50	52
Lymphocytes	15	11	39	31
Grands lymphocytes	7	11	6	4
Monocytes	(	1	5	3
Plaquettes	95 000	76 000	274 000	208 000

ELECTROPHORESES :

Glucantime



	12/4/74	2/5/74	24/6/74
Protéines totales	78 g/l	95 g/l	
Albumine	51 %	41 %	
Alpha 1	4	6	
Alpha 2	8	9	
Beta	9	6,5	
Gamma	28 %	33 %	22 %

DOSAGE IMMUNOCHIMIQUE DES IMMUNOGLOBULINES :

IgA :	81 mg/100 ml
IgG :	2500 mg/100 ml
IgM :	247 mg/100 ml

MYELOGRAMMES :

Le 12 avril 74, sang médullaire de densité normale, avec une lignée neutrophile représentée à tous les stades, un peu déviée à gauche. Erythroblastes normaux. Petit contingent lymphoïde (15 %) moins de 1 % de plasmocytes. Mégacaryocytes normaux.

Le 17 avril, myélogramme identique au précédent. On précise de plus qu'il n'a pas été vu de cellules suspectes de malignité.

Les 19 et 20 avril, deux nouveaux myélogrammes sont pratiqués, absolument identiques aux précédents quant aux résultats. La recherche de leishmanies est restée négative.

Le 25 avril : recherche d'anticorps anti-nucléaires : négative.

Le 30 avril : recherche de cellules L E : négative.

Au terme de ces différents bilans, beaucoup de diagnostics ont été éliminés mais l'état clinique reste inchangé malgré l'administration de corticoïdes et de différents antibiotiques.

Après un moi de bilan et d'échec thérapeutique, le problème reste entier et deux diagnostics restent en course :

- tumeur, kyste ou sarcome de la rate
- leishmaniose.

La biopsie de rate est discutée, mais repoussée à cause de l'hypoplaquettose à 38 000 et de la présence d'un éventuel sarcome de la rate. Avant de réaliser une laparotomie exploratrice, on envisage donc, en désespoir de cause, de faire un traitement d'épreuve au Glucantime, sous corticothérapie.

Le traitement est commencé le 16 mai avec une dose de 50 mg/Kg de poids, cette dose est poursuivie le 17 mai, à partir du 18 mai jusqu'au 29 mai, on passe à la dose de 100 mg par Kg de poids et par jour. Ce traitement est fait sous corticothérapie à doses dégressives (50 mg de Cortancyl le 16 mai 15 mg le 29 mai).

La température baisse rapidement et après 14 jours de traitement, l'hémogramme est normal, la vitesse de sédimentation à 23 %, mais surtout la rate a fondu, elle est à deux travers de doigt mais n'atteint plus la ligne médiane. Le traitement a été parfaitement supporté. La dose totale de Glucantime a été de 26,9 g.

Le diagnostic de Kala-azar, déjà fortement suspecté devant l'efficacité du traitement d'épreuve est enfin confirmé par les résultats de la sérologie par immunofluorescence (Marseille).

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	11/5	27/5	1/7
Immunofluorescence	1/100	1/3200	1/800
Immunoprécipitation	3 arcs	1 arc	1 arc
Fixation du complément	sérum en quantité insuffisante	sérum anti-complémentaire	positive
Formoleuco-gélification	sérum en quantité insuffisante	positive en 10'	positive

Une deuxième cure de Glucantime est commencée le 24 Juin, toujours sous couvert de corticoïdes, aux mêmes doses que précédemment, pendant douze jours. Cette nouvelle cure sera parfaitement tolérée, l'enfant part avec des examens biologiques normaux, seule persiste une augmentation des gammaglobulines à 22 % à l'électrophorèse.

Trois faits semblent intéressant à souligner :

- la difficulté de diagnostiquer un Kala-azar sur le seul myélogramme ; cet examen a été fait à quatre reprises et la recherche minutieuse de leishmanies est restée vaine.
- d'autre part nous avons vu que le stigmate le plus long à disparaître reste sans conteste l'hypergammaglobulinémie. Dans cette observation, plus d'un mois après le début du traitement, les gammaglobulines sont encore à 22 %. On s'accorde à lire qu'il faut entre 6 et 8 mois pour que se normalise l'électrophorèse.
- l'existence d'un B.C.G. fait quelques mois auparavant et la constatation d'une cuti-réaction négative lors de l'hospitalisation, montre bien que le Kala-azar est une maladie anergisante. On trouve en général une négativation des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée à tous les antigènes.



OBSERVATION 7

=====

Kala-azar chez une enfant de cinq ans et demi, ayant toujours vécu à Givors. Les deux chiens de la maison sont en bonne santé.

Tableau clinique évoquant une leucose aiguë, mais dans lequel on retrouve cependant les traits classiques du Kala-azar.

Diagnostic affirmé par les réactions sérologiques en fixation du complément et immunofluorescence, et le succès du traitement au Glucantime. Par contre, myélogramme muet.

Le traitement bien conduit, amène rapidement la guérison.

PIN.... Bernadette (Pr. GILLY Obs. 11 874)

=====

Née le 2 septembre 1969.

Hospitalisée à l'âge de cinq ans et demi, le 5 mars 1975.

ANTECEDENTS :

Enfant jusque là en bonne santé.

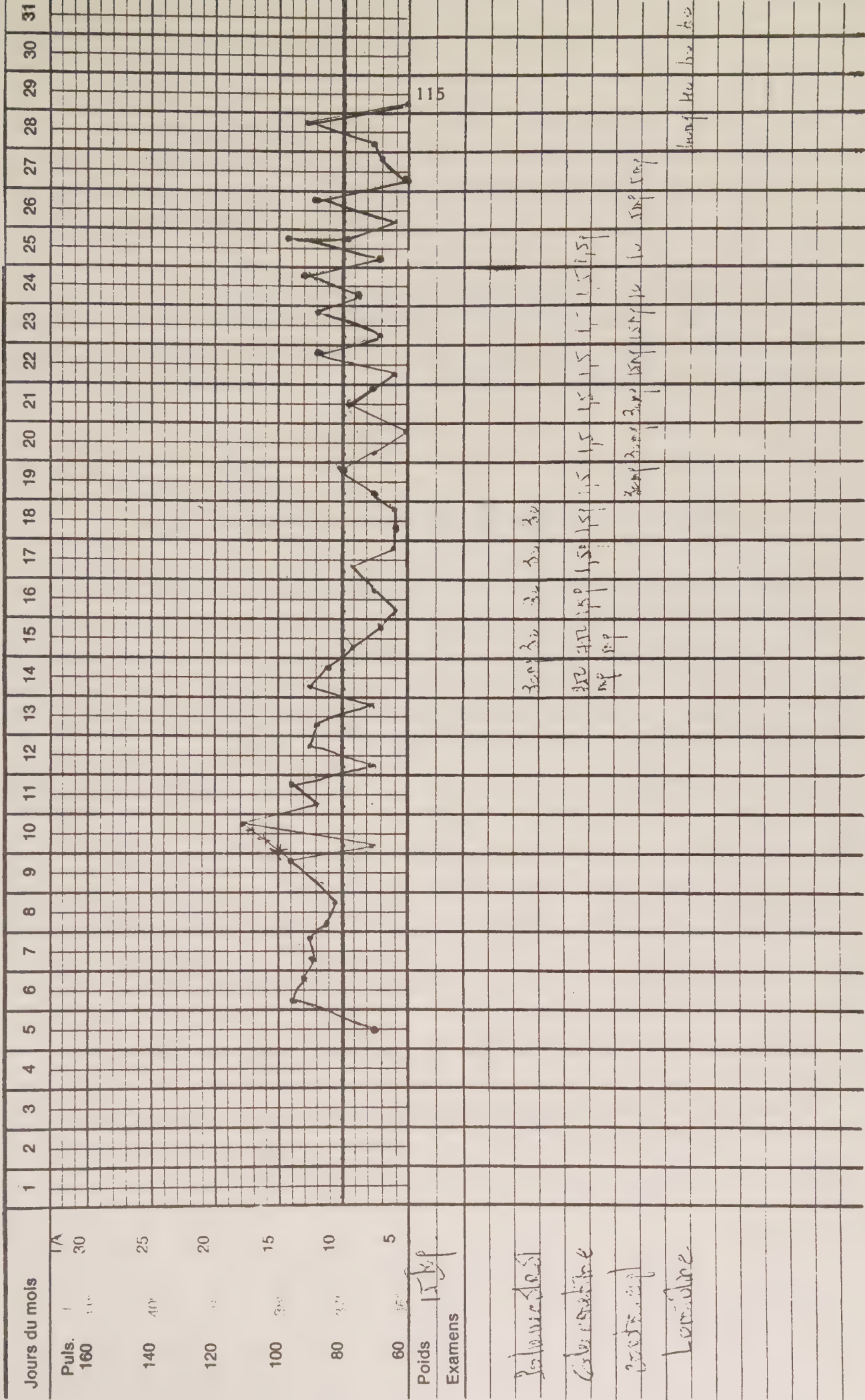
Pas de notion de séjour en pays endémique.

Les deux chiens de la maison sont en bonne santé, ce qui sera confirmé par une enquête vétérinaire, et n'ont pas bougé de Givors.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Début en novembre 1974, avec l'apparition d'une énurésie, persistant malgré le traitement.

A la fin de l'année 74, la mère va constater une modification dans le comportement de sa fille, l'enfant est pâle et devient très asthénique.



L'enfant se couche fréquemment dans la journée, manque souvent l'école, refuse de monter les escaliers, d'aller se promener ou d'aller jouer dehors. De plus, l'enfant présente souvent des "bleus" en rentrant de l'école et se plaint de douleurs abdominales après les repas.

Ce tableau clinique va motiver une consultation médicale, où sera découverte une anémie importante avec 8 g d'hémoglobine pour 2 450 000 globules rouges. Mais surtout, le médecin traitant va découvrir une splénomégalie à trois travers de doigt, ce qui entraîne une hospitalisation immédiate.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant présente une pâleur importante et un état sub-fébrile.

A l'examen, on découvre deux à trois petites ecchymoses sur les membres inférieurs, une splénomégalie descendant sous l'ombilic, débordant à droite la ligne médiane, de consistance dure. Il n'y a pas d'hépatomégalie associée, mais on découvre de petites adénopathies axillaires, dures. La vitesse de sédimentation est à 152 %. Le reste de l'examen est normal.

DIAGNOSTICS EVOQUES :

La survenue aussi rapide, chez une enfant de cet âge, d'un tel tableau clinique, avec l'évolution de la splénomégalie aussi importante en quelques jours, fait suspecter d'emblée une leucémie aiguë. Différents myélogrammes vont permettre d'éliminer cette hypothèse ; on ne retrouve pas de cellules anormales, ni sur le myélogramme, ni dans le sang périphérique.

On pense alors au Kala-azar, le tableau clinique apportant certains arguments en sa faveur. Malheureusement le myélogramme ne confirme pas ce diagnostic, on demande alors une électrophorèse des protéines et on tente un traitement de Glucantime, en attendant les résultats de la sérologie.

EXAMENS BIOLOGIQUES.HEMOGRAMMES :

	Glucantime 13/3 ↓		Lomidine 27/3 ↓	
	5/3	15/3	25/3	11/4
Globules rouges	2 340 000	3 330 000	4 460 000	5 010 000
Globules blancs	3 700	2 700	7 400	6 000
Hémoglobine	6 g	10,1 g	12,2 g	11,7 g
Polynucléaires neutrophiles	43	39	38	47
Lymphocytes	32	27	39	38
Grands lymphocytes	18	31	16	15
Monocytes	3	2	4	6
Plaquettes	58 000	102 000	120 000	210 000
Vitesse de sédimentation	152	60	20	35 mm

ELECTROPHORESES :

	7/3	10/3	3/4	17/4	Taux normal
Protéines totales	94 g/l	86 g/l	75 g/l	85 g/l	
Albumine	34 %	33 %	59 %	55 %	(60-65 %)
Alpha 1	4 %	5 %	4 %	2 %	(3-5 %)
Alpha 2	8 %	9 %	9 %	7 %	(6-9 %)
Beta	6 %	6 %	12 %	7 %	(7-10 %)
Gamma	48 %	47 %	16 %	29 %	(13-17 %)

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES :

(Technique LAUREIL et MANCINI)

Le 11/3/75

IgG : 3374 mg/100 ml

IgM : 235 mg/100 ml

TRANSAMINASES :

Le 15/3/75

SGOT : 34 mUI/ml

SGPT : inférieur à 10 mUI/ml

Taux normal : inférieur à 23 mUI/ml

MYELOGRAMMES :

Le 5 mars, sang médullaire assez dense, avec une lignée neutrophile bien représentée à tous les stades. Erythroblastes en pourcentage correct, souvent mal hémoglobinisés. Petit contingent lymphoïde, 15 à 20 % et plasmocytose entre 3 et 5 %.

Mégacaryocytes présents. Il n'a pas été vu de cellules suspectes de malignité.

Le 10 mars, étalement sensiblement identique au précédent. Il n'a pas été vu de cellules de surcharge.

La recherche des leishmanies est négative sur ces lames, aussi bien que sur celles du myélogramme du 5 mars.

SERO-DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	21/3	28/3	18/4
FC	1/16	non faite	1/4
IMF	1280	1280	1280

Un traitement au Glucantime est donc institué dès le 13 mars, avant qu'on ne reçoive les résultats de la sérologie. On commence la cure avec une dose de 50 mg par Kg de poids pendant les deux premiers jours, puis les dix jours suivants on donne une dose de 100 mg par kilo de poids et par jour.

Ce traitement est fait sous le couvert d'une corticothérapie soit 30 mg de Solumédrol pendant les cinq premiers jours du traitement, relayé ensuite par 30 mg de Cortancyl pendant trois jours, donné ensuite à doses dégressives jusqu'à la fin du traitement.

Deux jours après la fin de la cure de Glucantime, le 27 mars, la Lomidine prend le relais, à raison de 2,5 mg par kilo de poids et par jour, pendant 10 jours.

Une deuxième cure de Glucantime est faite à partir du 9 avril aux mêmes doses que précédemment, pendant douze jours, toujours sous Cortancyl.

Le traitement est rapidement efficace, la splénomégalie régresse très rapidement, ne dépassant plus le rebord costal que de 1 cm à la fin de la première cure, à peine palpable à la fin de la deuxième cure de Glucantime. La numération se normalise très vite et la vitesse de sédimentation n'est plus qu'à 20 mm.

L'enfant aura reçu une dose totale de Glucantime de 33 g et 400 mg de Lomidine.

Le problème épidémiologique reste entier dans cette observation, étant donné l'absence de séjour de la famille et des chiens dans une zone endémique. Un sérodiagnostic par immunofluorescence a été pratiqué pour les différents membres de la famille, ils se sont révélés négatifs.

Les deux chiens de la maison ont été vus par un vétérinaire qui, après examen attentif et sérodiagnostic négatif, affirme que ceux-ci sont sains.

Le tableau clinique évoque d'emblée une leucémie et la splénomégalie progresse très vite. Notons ici l'absence ou presque de température. Ce sont les modifications du comportement de l'enfant qui ont été le signe le plus précoce.

Le diagnostic n'aura pas été fait sur le myélogramme qui reste négatif malgré une recherche attentive et minutieuse des leishmanies. Par contre l'électrophorèse des protéines, l'efficacité de la cure de Glucantime et la sérologie apportent la confirmation du diagnostic.

Le traitement, supporté sans aucun incident, est rapidement efficace, ne laissant persister qu'une hypergammaglobulinémie.



OBSERVATION 8

=====

Kala-azar survenant chez un enfant de 15 mois, ayant toujours vécu en Algérie, et dont le myélogramme montre la présence de leishmanies.

Malgré un traitement de Glucantime, cet enfant cachectique et déshydraté, meurt quinze jours après son hospitalisation à LYON.

SAI.... Mourad (Pr. FRANCOIS Obs. FR 5897)

=====

Né le premier Mai 1966 à Alger.

Hospitalisé le 21 Août 1967 à l'âge de 15 mois.

ANTECEDENTS :

Enfant nourri au sein, chez lequel on ne relève aucun antécédent particulier jusqu'à l'âge de 10-11 mois.

La famille possède un chien en Algérie.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Commence en Algérie, à l'âge de 10-11 mois, par une importante baisse de l'état général, avec une température oscillant entre 38-39°, des signes digestifs importants avec une diarrhée persistante depuis trois mois et un teint pâle, subictérique.

L'hospitalisation a lieu un mois après le début de ce tableau clinique à Alger, le 11 Juillet 1967.

Le diagnostic de Kala-azar est fait sur la découverte de leishmanies

sur la lame de myélogramme.

Un traitement spécifique, au Glucantime est entrepris le 11 Juillet à une dose inconnue et poursuivi pendant quinze jours.

C'est alors que le père décide de faire hospitaliser son enfant en France.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant se présente dans un état misérable, avec une cachexie très marquée ; si la taille est subnormale, le poids est à moins quatre déviations standard. L'enfant pèse 6,340 kg et a perdu 2,5 kg en un mois.

Les signes de déshydratation sont importants, les yeux sont enfoncés, les cris plaintifs et rares.

A l'examen on trouve une splénomégalie considérable, dure, plutôt externe, débordant les fausses côtes de quatre travers de doigt. Il n'y a pas d'hépatomégalie associée, le foie est à un demi travers de doigt.

Le reste de l'examen est normal, on ne trouve pas d'adénopathies, pas d'ecchymoses, pas de signes d'hypersplénisme.

Le 25 août, on note l'apparition d'un purpura abdominal et la diarrhée persiste.

EXAMENS BIOLOGIQUES.HEMOGRAMMES :

	Sang 150 cm ³ 23/8 ↓		30/8 ↓ 150 cm ³ sang + Glucantime	
	21/8	28/8	4/9	
Globules rouges	2 960 000	3 140 000	3 500 000	
Globules blancs	12 900	4 500	7 000	
Hémoglobine	10 g	9,4 g	12,8 g	
Polynucléaires neutrophiles	56	55	45	
Lymphocytes	33	36	37	
Plasmocytes	1		3	
Moyen-mono	1	1	4	
Monocytes	9	8	8	
Plaquettes	101 000	49 000	81 000	

ELECTROPHORESE :

21/8/67

Protéines totales	67 g/l
Albumine	43 %
Alpha 1	7 %
Alpha 2	10 %
Beta	6 %
Gamma	34 %

L'examen électrophorétique montre une légère élévation des alpha 1 et 2 globulines, une forte diminution des beta globulines et surtout une très forte augmentation des gamma-globulines, qui présentent un aspect presque monoclonal.

IONOGRAMMES :

	Le 23/8/67	Taux normal
Hématocrite	24 %	42 % $\pm$ 4
Cl ⁻	94 mEq/l	103 $\pm$ 3
HCO ₃ ⁻	20,4 mEq/l	27 $\pm$ 2
Na ⁺	129 mEq/l	143 $\pm$ 5
K ⁺	3,5 mEq/l	4,3 $\pm$ 0,5
Urée	0,07 g/l	0,28 $\pm$ 0,10
Protéines totales	54 g/l	68 $\pm$ 5

TESTS HEPATIQUES DITS DE FLOCCULATION :

Le 23/8 : Hanger + + + +
 Mac Lagan supérieur à 10 unités
 Flocculation à 24 heures + + + +
 Rouge colloïdal + + + +

TRANSAMINASES :

Le 23/8 :

SGOT 55 unités	Taux normal : de 8 à 40 U
SGPT 21 unités	Taux élevé : + de 50 U
	Taux très élevé : 2000 U

MYELOGRAMME :

Le 25 Août 1967, grains très riches, avec plasmocytose nette et surtout présence de leishmanies intra et extra-cellulaires, très rares et paraissant pour la plupart un peu altérées.

COPROCULTURES :

Le 21 Août : présence de Escherichia Coli 55 B 5
sensible à la Colimycine, Néomycine, Furadoïne.

Le 24 août : présence de Escherichia Coli 55 B 5
même sensibilité

Le 30 août : présence de Escherichia Coli 128 B 12
sensible à Néomycine, Furadoïne.

Le sérodiagnostic de la leishmaniose par immunofluorescence n'a pas été pratiqué.

Un traitement au Glucantime est entrepris le 30 Août à la dose de 15 mg/Kg de poids, le 31 Août à la dose de 30 mg/Kg de poids, puis du 1er septembre au 4 septembre à la dose de 60 mg.Kg de poids et par jour. L'enfant aura reçu une dose totale de 1,9 g de Glucantime.

Le décès de l'enfant survient le 6 septembre 1967.

Il s'agit là d'un Kala-azar particulièrement grave, qu'une première cure de Glucantime probablement insuffisante n'a pas guéri parasitologiquement puisqu'on retrouve des leishmanies dans la moelle osseuse et dont le pronostic a été rendu très sombre par l'adjonction de plusieurs facteurs aggravants :

- surinfection par des colibacilles pathogènes d'origine hospitalière, résistants apparemment à la Colimycine.

- importance de la deshydratation et de l'état cachectique chez cet enfant, encore aggravés par l'insuffisance de l'apport calorique et protéique.

- gravité de l'atteinte hépatique, on note l'importance de la dysprotéïnémie, les tests hépatiques sont perturbés, par contre les transaminases sont normales. Le bilan de coagulation n'a pas été fait.

- importance de l'hypersplénisme installé depuis l'arrivée dans le service, avec leucopénie, thrombopénie et purpura.



OBSERVATION 9

=====

Kala-azar chez un jeune homme de 22 ans, soigné depuis deux ans pour une maladie de Hodgkin. Le diagnostic en est fait tout à fait fortuitement sur une ponction splénique de contrôle.

Traitement spécifique, chez ce malade en très mauvais état général, mal supporté. Il doit être arrêté aux deux tiers de la dose prévue ; des complications métaboliques surviennent, l'état général décline et le malade décède le 29 Décembre 1963.

TAP.... Jean-Claude (Pr. REVOL Obs. 16970).

=====

Hospitalisé le 23 mars 1963 à l'âge de 22 ans.

Décédé le 29 Décembre 1963.

ANTECEDENTS :

Hospitalisé en avril 1959 pour une miliaire tuberculeuse avec signes méningés et présence de BK au tubage gastrique. Un traitement anti-tuberculeux est mis en route et sera poursuivi lors d'un séjour en sanatorium.

Sous traitement anti-tuberculeux, en décembre 1959, apparaissent des adénopathies cervicales droites, sous angulo-maxillaires et carotidiennes droites, réagissant mal au traitement en cours. Une biopsie de l'adénopathie cervicale permet d'affirmer le Hodgkin.

En plus du traitement à l'Endoxan, plusieurs courts séjours à l'hôpital seront nécessaires, au cours desquels le malade subit des séances de radiothérapie.

Une splénomégalie apparaît à partir de juillet 1960, d'abord

perceptible à bout de doigt, puis à deux travers de doigt en août. Elle sera irradiée à plusieurs reprises.

EPIDEMIOLOGIE :

On a la notion d'un séjour dans le sud de l'Espagne, à Alicanthe, au mois d'août 1961.

Il n'y a pas de chien dans la maison.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Commence pense-t-on en mars 1962, époque à laquelle le malade présente des poussées de température à 39°. La rate est à deux travers de doigt et le traitement associant Endoxan et Cortancyl, est inefficace. On décide une hospitalisation à Lyon.

Deux mois plus tard, on a la surprise de découvrir sur une radiographie pulmonaire faite à titre systématique, une miliaire à grains fins dont la nature tuberculeuse ne fait aucun doute, d'autant plus que l'on trouve au fond d'oeil des granulations tuberculoïdes. Un traitement anti-tuberculeux est donc ajouté au traitement habituel du Hodgkin.

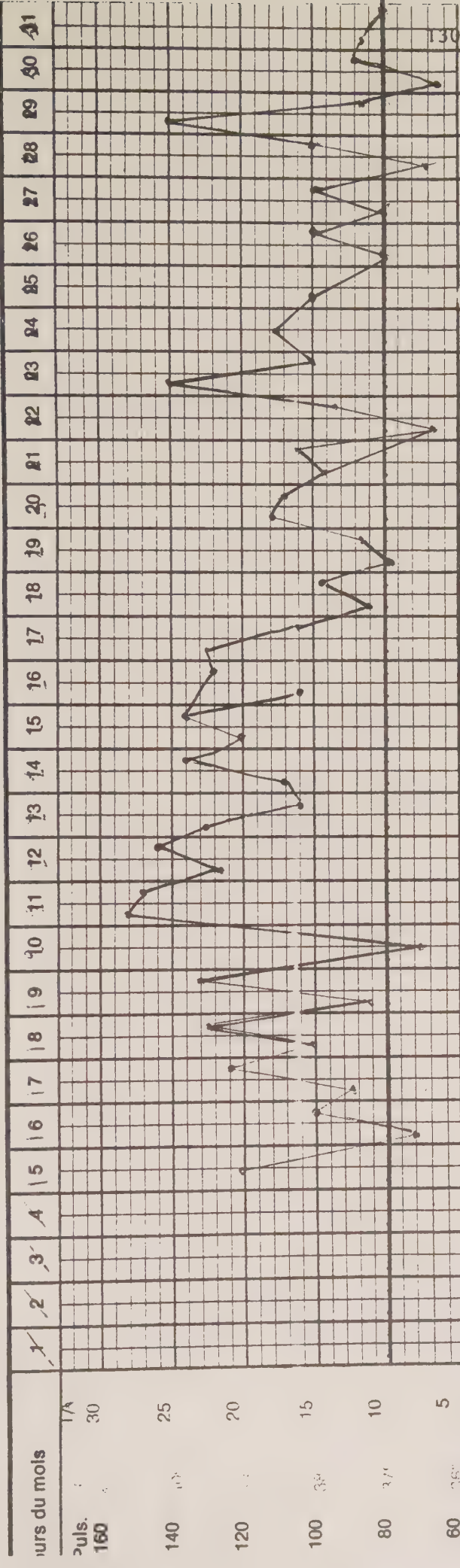
On ne note pas d'incident particulier jusqu'en octobre 63, date à laquelle on assiste à une nouvelle poussée de tuberculose se traduisant par un abcès froid costal qui est cureté le 15 octobre.

En novembre 1963, le malade présente à nouveau des clochers fébriles. On note à ce moment là, une asthénie très importante, des ganglions médiastinaux et une rate, dure, à trois travers de doigt. Devant cette rate fébrile et tenant compte des antécédents bacillaires indiscutables et de l'abcès froid costal récent, on évoque une poussée de tuberculose plus fine de granulomatose splénique.

La ponction de rate révèle en fait, outre des lésions granulomateuses discrètes, une réaction myéloïde et des cellules épithélioïdes, la présence d'innombrables leishmanies que l'on trouve également dans la moelle osseuse.

Mois : NOVEMBRE 63

OBS. 9 : TAP... Jean-Claude



ids 48 kg
amens 38 kg
500 - 1000 - 1000

Examen

Ce Kala-azar indiscutable remonte probablement au séjour en Espagne d'août 61 et a sûrement joué un rôle important, associé à une tuberculose, dans l'état fébrile persistant depuis début 1962. D'autre part, ce Kala-azar explique la surprenante leuco-neutropénie trouvée lors de la dernière numération formule sanguine.

EXAMENS BIOLOGIQUES.

HEMOGRAMMES :

	19/4/63	15/11	Glucantime 17/11 ↓	25/11	9/12 500 cm3 sang ↓	2/12	16/12
Globules rouges	5 060 000	3 010 000		2 980 000		3 260 000	3 540 000
Globules blancs	4 000	2 000		1 200		1 600	3 000
Hémoglobine	96 %	61 %		52 %		66 %	72 %
Polynucléaires neutrophiles	80	29		16		20	97
Lymphocytes	3	4		4		1	1
Monocytes	9	13		3		4	1
Plaquettes	105 000	115 000		88 000		125 000	165 000
Formes anormales :							
Myélocytes I				1			2
Métamyélocytes I				1			

ELECTROPHORESES :

	25/5/62	16/11/63
Protéines totales	67 g/l	64 g/l
Albumine	52,6 %	48,5 %
Alpha 1	8,3 %	8 %
Alpha 2	14,1 %	11 %
Beta	13,3 %	12 %
Gamma	11,7 %	20,5 %

MYELOGRAMME :

Le 16 novembre 1963, moelle riche, irritative avec nette plasmocytose et érythroblastose. On retrouve les leishmanies constatées sur le splénogramme, mais moins abondantes. Par contre, il ne semble pas exister de cellules de Sternberg.

SPLENOGRAMMES :

Le 16 novembre 1963, rate pathologique très complexe :

- ce qui domine tout d'abord, c'est l'envahissement du frottis par de très nombreuses leishmanies intra et extra cellulaires.

- le fond est réticulaire avec quelques rares cellules malignes de type Sternberg et nombreuses cellules épithélioïdes.

- enfin, il existe une discrète mais certaine métaplasie myéloïde portant sur érythroblastos, myélocytes et mégacaryocytes.

Le 6 décembre 1963, ponction très mauvaise, désertique, avec nombreux éléments altérés. On ne retrouve pas de leishmanie, mais seulement quelques cellules réticulaires macrophages, avec peut-être des débris parasitaires.

Un traitement de Glucantime est entrepris le 17 novembre à la dose de 15 mg par kilo de poids le premier jour, puis 30 mg par kilo de poids le deuxième jour, 60 mg/kg les trois jours suivants, enfin 90 mg/kg les quatre jours suivants. Le traitement est mal supporté et doit être arrêté aux deux-tiers de la dose initialement prévue, le 25 novembre, après une dose totale de 29,25 g de Glucantime. D'autre part, le malade est resté fébrile sous Glucantime et la deuxième ponction de rate ne met plus en évidence de leishmanies.

La radiographie pulmonaire et la ponction lombaire ne montrent pas d'évolution tuberculeuse, on se demande alors si la température n'est pas plutôt due au Hodgkin, et on décide d'essayer un traitement à la Vincaleucoblastine. Malheureusement, le traitement à la Vincaleucoblastine ne montre pas d'effet favorable puisque la température persiste ; de plus des troubles métaboliques s'installent avec tétanie, alcalose, hypochlorémie, hypocalcémie et hypokaliémie. L'état général se dégrade très rapidement et le malade meurt le 29 décembre 1963.

La survenue d'un Kala-azar chez ce malade atteint de tuberculose évolutive et de maladie de Hodgkin a pu être facilitée par trois ordres de faits :

- l'utilisation de corticoïdes peut provoquer le réveil et la dissémination de maladies jusque là latentes ; il se peut que le Cortancyl ait facilité l'extension des leishmanies.

- l'utilisation d'immuno-dépresseurs entraîne une altération iatrogénique de la résistance de l'hôte.

- de plus, les malades atteints d'une maladie de Hodgkin ont souvent une hypersensibilité retardée perturbée, avec déplétion lymphocytaire au niveau des ganglions. Autotal, l'état immunitaire d'un tel malade peut très bien supporter l'installation puis l'épanouissement d'une affection telle que le Kala-azar sans pouvoir lui opposer de résistance efficace.



OBSERVATION 10

=====

Kala-azar chez un enfant de 16 mois, contracté en Algérie, dont la première manifestation pathologique est une hyperprotéïnémie associée à une anémie. Température et splénomégalie n'apparaissent que deux mois plus tard.

Diagnostic après un examen minutieux des étalements de moelle osseuse ; sérologie en fixation du complément et en immunofluorescence fortement positives.

Une première cure de Glucantime est suivie d'une cure de Lomidine qui doit être arrêtée à la quatrième injection en raison de vomissements itératifs. Après un repos de huit jours, deuxième cure de Glucantime, suivie de quatre injections de Lomidine.

Persistance d'une anémie modérée, d'une rate palpable et d'une importante hypergammaglobulinémie.

TOU.... Samir (Pr. MONNET Obs. M 17814)

Né le 25 mai 1973, à Sétif en Algérie.

Hospitalisé le 20 septembre 74, à l'âge de 16 mois.

ANTECEDENTS :

Dès la naissance, un spina bifida est constaté qui entraînera une hospitalisation pour bilan, en janvier 74 ; il est constaté une hydrocéphalie qui ne semble pas évolutive, un spina lipomateux et osseux, s'accompagnant d'une paralysie des deux membres inférieurs (opéré en février 74), un syndrome malformatif comportant des colobomes iriens et rétiniens, des lacunes crâniennes.

L'enfant est originaire de la région de Sétif, en Algérie et a vécu là-bas à proximité de chiens, jusqu'à début mai 74.

Le BCG a été fait à la naissance.

L'HISTOIRE CLINIQUE :

Débute en juillet 74 avec une rhinopharyngite qui évolue sans difficulté mais à l'occasion de l'hospitalisation, on découvre un certain nombre de faits troublants :

- une hyperprotéïnémie atteignant 80 g/l ;
- une anémie avec 2 600 000 globules rouges pour 6,9 g d'hémoglobine, une leuco-neutropénie (4000 globules blancs et 25 % de polynucléaires).

La température apparaît seulement vers le 5 septembre et va entraîner une nouvelle hospitalisation.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

L'enfant présente une température importante depuis environ quinze jours.

Surtout l'examen clinique va permettre de découvrir une importante splénomégalie, descendant dans la fosse iliaque gauche, avec bords crénelés bien palpables.

L'hépatomégalie associée est modérée, un travers de doigt et demi ; il existe également quelques microadénopathies, inguinales axillaires droites et cervicales droites.

La vitesse de sédimentation est à 105 % et la cuti-réaction est négative.

EXAMENS BIOLOGIQUES.HEMOGRAMMES :

		23/7/74 ↓ 170 cm3 globules rouges	
Premier séjour :	23/7/74		29/7/74
.....			
Globules rouges	2 800 000		4 200 000
Hémoglobine	6,9 g		11,4 g
Globules blancs	4 000		
Polynucléaires neutrophiles	25		
Lymphocytes	45		
Lymphocytes stimulés	13		
Monocytes	17		

Deuxième séjour :

.....	26/9/ 200 cm3 glob. rouges ↓ 21/9/74	3/10 Glucan- time ↓ 4/10/74	8/10 110 cm3 glob. rouges ↓ 15/10/74	Lomidine ↓ 19/12
Globules rouges	3 300 000	3 600 000	4 300 000	4 100 000
Globules blancs	3 300	6 200	7 300	6 600
Hémoglobine	7,5 g	9,6 g	12 g	10,9 g
Polynucléaires neutrophiles	10	24	26	18
Lymphocytes	62	57	66	58
Plaquettes	30 000	40 000	91 000	

ELECTROPHORESES :

	29/9/74	8/10	22/11	26/3/75
Protéines totales	87 g/l	107 g/l	85 g/l	79 g/l
Albumine	31 %	35 %	48 %	57 %
Alpha 1	6 %	3 %	3 %	3 %
Alpha 2	8 %	6 %	10 %	11 %
Beta	9 %	8 %	10 %	11 %
Gamma	46 %	48 %	29 %	18 %

MYELOGRAMMES :

Le 21 septembre, moelle riche. Il existe une érythroblastose à 40-45 % avec un petit contingent d'éléments paraissant macroblastiques. La lignée neutrophile est présente aux différents stades, mais un peu déviée à gauche, avec parfois des troubles discrets de maturation nucléaire. Les mégacaryocytes sont peu nombreux et peu plaquetto-gènes. Contingent lymphoïde assez stimulé, associé à une petite plasmocytose. Pas d'éléments suspects, ni signe d'hémopathie.

Le 21 octobre, moelle riche, avec une importante participation lymphoïde qui comporte toujours des éléments d'aspect sécrétoire et quelques lymphoplasmocytes. Il existe une forte éosinophilie, une lignée érythroblastique à tendance macroblastique. Il n'a pas été vu de leishmanies sur ces frottis.

Cependant, l'examen ultérieur des lames de myélogramme, avec recherche minutieuse et attentive de leishmanies, permet de confirmer le diagnostic de Kala-azar en mettant en évidence des leishmanies intra-cellulaires et extra-cellulaires peu nombreuses.

ADENOGRAMME :

Le 23 septembre, ponction assez riche, constituée d'éléments lymphoïdes jeunes, souvent très stimulés et sécrétoires, avec quelques cellules souches hyperbasophiles dont certaines un peu dilacérées, paraissant assez volumineuses et nucléolées. A côté, quelques poly-neutro et plasmocytes. L'ensemble est bien en faveur d'une hyperplasie lymphoïde, bénigne et réactionnelle.

DOSAGE IMMUNOCHIMIQUE DES IMMUNOGLOBULINES :

(Technique LAUREIL et MANCINI)

	21/9	22/10	20/11	19/12	26/3/75
IgA	110 mg/100 ml	70	200	62	77
IgG	5400 mg/ml	3 800	2 340	2 175	1 602
IgM	200	150	180	101	135

DOSAGE DES ENZYMES GLYCOLYTIQUES ERYTHROCYTAIRES :

Le 26 septembre 74, ce dosage montre une augmentation de toutes les activités enzymatiques, ce qui signe l'existence d'une population érythrocytaire jeune.

TRANSAMINASES SERIQUES :

	25/9	22/10	22/11	Taux normal à 37°
S.G.O.T.	31 mUI/ml	30	40	Inférieur à 23
S.G.P.T.	9 mUI/ml	15	17	Taux normal inférieur à 23 mUI/ml

IMMUNOBIOLOGIE :

Pourcentage de lymphocytes T dans le sang périphérique :

- cellules avec phénotype HTLA : 46,5 %
normal : 49-78 %
moyenne des normaux : 60 %
- cellules formant des rosettes T avec des globules rouges de mouton : 36 %
normal : 40-75 %
moyenne des normaux : 63,1 %

Pourcentage de lymphocytes B dans le sang périphérique :

- cellules avec concentration élevée d'immunoglobulines de surface :
- = antisérum polyvalent : 35 % normal : 10-32 %
- = anti IgM : 14,5 %
- = anti IgG : 15,5 %
- = anti IgA : 4 %

Commentaire : Réduction relative du pourcentage de lymphocytes T et augmentation proportionnelle de la proportion de lymphocytes B avec immunoglobuline de surface.

En définitive, leishmaniose avec diminution de la population thymo-dépendante.

SERO-DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	24/9/74	4/10/74	4/4/75
FC	non faite	1/60	non faite
IMF	1/40	1/640	1/1280

Le sérodiagnostic du Kala-azar se révèle négatif le 8/10/74 pour les autres membres de la famille.

Le diagnostic étant confirmé, on décide de commencer le traitement spécifique le 3 octobre 74, à raison de 100 mg par Kg de poids et par jour, pendant quinze jours.

Le relais est ensuite pris par la Lomidine à la dose de 2 mg par Kg de poids tous les deux jours. L'enfant reçoit quatre injections et le traitement doit être arrêté du fait de la survenue de vomissements itératifs.

Une nouvelle cure de Glucantime est entreprise après huit jours d'arrêt, pendant quinze jours, aux mêmes doses que précédemment. Enfin quatre injections de Lomidine seront faites, à raison de 2 mg par Kg de poids tous les deux jours.

Le traitement est rapidement efficace, la température tombe en une dizaine de jours, la splénomégalie rétrocede rapidement. Au départ de l'enfant le 22 Novembre 74; la rate demeure palpable, l'anémie est moins importante (10 g d'hémoglobine pour 3 800 000 globules rouges). La leucopénie a disparu et les plaquettes sont autour de 150 000, mais il persiste une importante hypergammaglobulinémie.

La dose totale de Glucantime a été de 30 grammes.

La dose totale de Lomidine a été de 160 mg.

Il faut également souligner que l'enfant a été hospitalisé à nouveau en septembre 1976 pour une infection urinaire banale, mais à cette époque là, la cuti-réaction est de nouveau positive.

En somme, il s'agit d'un Kala-azar, contracté pendant la première année de la vie en Algérie.

- on assiste à une révélation biologique de la maladie dès le mois de Juillet 74, sans qu'il y ait à ce moment là de symptomatologie clinique. Ce n'est que deux mois plus tard que l'on verra se manifester une splénomégalie importante, associée à un état fébrile.

- notons la difficulté de faire le diagnostic de Kala-azar sur la seule lame de myélogramme, surtout lorsque la recherche de leishmanie n'est pas demandée expressément.

- lors du traitement, la Lomidine a provoqué quelques troubles digestifs, à type de vomissements itératifs, mais le simple arrêt du traitement a permis à ces troubles de disparaître.

- comme dans les autres observations, nous voyons que l'enfant garde comme principale séquelle biologique, une importante hypergammaglobulinémie, associée ici à une légère anémie.

- l'enfant ayant été testé au point de vue immunologique, on peut voir que le Kala-azar entraîne une diminution de la population lymphocytaire thymo-dépendante et une négativation des tests cutanés.



OBSERVATION 11

=====

Kala-azar chez un jeune homme de 22 ans, contracté lors d'un séjour en Espagne en Août 1970, dont les premiers symptômes surviennent en Janvier 1971.

Tableau clinique associant une pancytopenie fébrile et une splénomégalie. Différents myélogrammes pratiqués reviennent négatifs et la sérologie est positive au 1/20e. On tente un traitement d'épreuve.

Le succès du traitement, supporté sans incident, l'hypergammaglobulinémie, la forte positivité des sérologie ultérieures, confirment le diagnostic.

VER.... Bernard (Pr. REVOL Obs. 23671)

=====

Né le 7 janvier 1949.

Hospitalisé le 1er mars 1971 à l'âge de 22 ans.

ANTECEDENTS :

A l'âge de douze ans, abcès froid tuberculeux dont l'évolution, s'est faite vers l'assèchement, après fistulisation à la peau, sans traitement antituberculeux.

On note un séjour en Espagne, province de Murcie, au cours du mois d'Août 1970, pendant lequel le malade a présenté des troubles digestifs.

L'HISTOIRE ACTUELLE :

Début fin janvier 1971 par une pharyngite avec température en plateau à 40°, ne cédant pas au Totapen, nécessitant une hospitalisation à

Châlon. C'est au cours de cette hospitalisation que l'on va découvrir une splénomégalie importante ainsi qu'une pancytopénie. Depuis le 10 février, le malade est à la Terramycine qui a fait chuter la température. C'est à ce moment là que l'hospitalisation à Lyon est décidée.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE :

Le malade reste fébrile (température à 38°), présente un teint pâle (globules rouges à 3 500 000). Il n'y a pas d'hémorragies externes mais le signe du lacet est positif.

A l'examen , on découvre une splénomégalie à trois travers de doigt, il n'y a pas d'hépatomégalie associée, ni d'adénopathies.

DIAGNOSTICS ENVISAGES :

Devant cette splénomégalie isolée, on pense tout d'abord à une hémopathie maligne splénique, et malgré la thrombopénie on décide de faire une ponction de rate. Le frottis ne montre pas de cellules malignes mais seulement une réaction monocyttaire et épithélioïde. On pratique alors un myélogramme et une lymphographie mais les deux examens se révèlent normaux.

Une histoire infectieuse, type fièvre de malte, fièvre typhoïde, leptospirose, est vite éliminée au vue des différents examens sérologiques négatifs.

Le bilan d'hémolyse normal permet d'éliminer une anémie hémolytique.

EXAMENS BIOLOGIQUES.HEMOGRAMMES :

	Glucantime 23/3 ↓			
	2/3	8/3	29/3	20/4
Globules rouges	3 500 000	2 620 000	3 490 000	4 260 000
Hémoglobine	11,2 g	7,8 g	10 g	13,2 g
Globules blancs	2 400	1 500	2 500	4 000
Polynucléaires neutrophiles	13	12	51	56
Lymphocytes	18	20	28	14
Grands lymphocytes	16	10	13	18
Plaquettes	33 000	52 000	136 000	220 000

ELECTROPHORESES :

	2/3/71	3/3/71	1/4/71
Protéines totales	80 g/l	71 g/l	65 g/l
Albumine	39 %	46 %	48 %
Alpha 1	9 %	7 %	6 %
Alpha 2	7 %	7 %	8 %
Beta	11 %	11 %	11 %
Gamma	34 %	29 %	27 %

TESTS HEPATIQUES DITS DE FLOCCULATION :

Le 6/3/71 :

Hanger + + + +

Mac Lagan supérieur à 10 unités

Floculation en 24 heures + + + +

Rouge colloïdal + + + +

TRANSAMINASES :

Le 6/3/71 :

S.G.O.T. 20 unités

S.G.P.T. 23 unités

MYELOGRAMMES :

Le 2 mars, moelle riche, très érythroblastique avec nombreux mégacaryocytes volumineux, peu plaquetto-gènes. Pas d'anomalies des éléments granuleux rencontrés. Nette plasmocytose. On ne voit pas de leishmanies.

SPLENOGRAMMES :

Le 5 mars, frottis très pauvre, contenant surtout du sang, avec quelques rares éléments monocytaires jeunes d'aspect irritatif.

Le 10 mars, ponction assez riche mais avec peu de grains vraiment lymphocytaires. Très forte plasmocytose assez polymorphe, très sécrétoire dans l'ensemble. Très nombreux éléments réticulaires, presque toujours macrophages, parfois épithélioïdes. Par endroit, quelques amas un peu suspects et cellules souches lymphoïdes fortement nucléolées. Quelques rares éosinophiles.

SERODIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE :

	17/3	13/4	19/4
Fixation du complément	négative		
Immuno-fluorescence	1/20	1/80	1/160

TESTS CUTANES :

Cuti-réaction pratiquée le 2/3/71 : négative.

Intradermo-réaction à la Tuberculine pratiquée le 5/3 : négative

Intradermo-réaction à la Mélitine pratiquée le 4/3/71 : négative.

RECHERCHE D'ANTICORPS ANTINUCLEAIRES :

Le 5/3/71 :

Recherche sur noyaux de leucocytes : négative

Recherche sur noyaux de trypanosomes : négative

Recherche de cellules LE : négative

Test d'agglutination au Latex : réaction douteuse
positive au 1/40

Test d'agglutination de Waaler-Rose : réaction négative.

C'est donc le 17 mars que le sérodiagnostic de la leishmaniose est rendu positif au 1/20, en immunofluorescence. Ce taux bien que non significatif permet d'envisager un traitement d'épreuve au Glucantime. On vérifie en outre, sans succès, la présence de leishmanie, sur les divers étalements de moelle et de rate.

Le traitement est commencé le 23 mars 71, avec 20 mg par kilo de poids et par jour, pendant les trois premiers jours, puis à la dose de 40 mg par kilo de poids et par jour, les trois jours suivants, enfin, à la dose de 60 mg par kilo de poids et par jour, les six jours suivants. Le malade a reçu en outre, deux transfusions de 500 cm³ de sang chacune, les 10 mars et 2 avril.

Le traitement entraîne la disparition de la température, par contre, la vitesse de sédimentation reste à 30 % et la rate à trois travers de doigt. On décide de faire une deuxième cure de Glucantime à partir du 8 avril, avec les mêmes doses progressives et pendant 12 jours. Le traitement est très bien supporté ; on revoit le malade le 21 avril, il n'y a plus trace de température depuis le 10 avril, la vitesse de sédimentation est à 14 %, la rate est juste perçue au rebord costal et l'examen hématologique est bon. Cette amélioration générale permet de suspendre tout traitement et d'exclure définitivement la splénectomie envisagée. Un mois plus tard, la rate n'est plus perçue et le malade rentre chez lui, guéri de son Kala-azar.

Tableau clinique de Kala-azar avec température, pancytopénie, splénomégalie et hypergammaglobulinémie, sur lequel on hésite à mettre une étiquette, étant données la faible positivité de la réaction d'immunofluorescence et la négativité des diverses ponctions médullaires et spléniques.

Les réactions sérologiques par immunofluorescence ne reviendront positives, à des taux significatifs, que bien plus tard, les 13 et 19 avril, alors que la deuxième cure de Glucantime est déjà entreprise.

Deux cures de Glucantime avec une dose totale de Glucantime de 81 grammes seront nécessaires pour faire fondre la rate.



DONNEES GENERALES

=====

L'AGE.

=====

Il est très classique de décrire le Kala-azar comme étant une maladie du jeune enfant, en général de 1 à 3 ans. Cela est d'ailleurs décrit dans la littérature comme étant une des caractéristiques du Kala-azar méditerranéen.

Très curieusement, nos observations sont en désaccord avec ce trait classique. En effet, sur 11 observations, seulement cinq d'entre-elles, se rapportent à des enfants âgés de 1 à 3 ans.

LE SEXE.

=====

La légère prédominance du sexe masculin que nous retrouvons dans nos observations, est décrite dans la plupart des travaux, sans que cela ait une signification précise.

SEXE	NOMBRE DE CAS
MASCULIN	6 CAS
FEMININ	5 CAS

LE TERRAIN.

=====

Il nous semble important de souligner ici, qu'un certain nombre des cas de Kala-azar de nos observations, surviennent sur un terrain déficient :

- un cas survient chez un paludéen

- un cas survient chez un malade tuberculeux et porteur d'une maladie de Hodgkin

- un cas survient chez un enfant présentant de nombreuses malformations congénitales et de plus surinfecté par un Escherichia Coli pathogène.

Il semble bien évident qu'un état général déficient va faciliter l'installation et la dissémination d'une parasitose telle que le Kala-azar.

LE TEMPS D'INCUBATION.

=====

Le Kala-azar est une maladie où les phases sont intriquées et la période d'incubation est difficile à cerner. La plupart des auteurs s'accordent pour lui attribuer une valeur moyenne de deux à trois mois, mais des cas ont été décrits, avec une incubation beaucoup plus longue, de l'ordre de 1 an.

Dans nos observations, le début de la maladie est bien souvent difficile à apprécier, peut-être du fait de la banalité des signes qui n'attirent pas toujours l'attention des parents ou du médecin.

Six de nos observations ont un temps d'incubation compris entre 1 mois et 5 mois.

Deux observations ont un temps d'incubation de 6 à 7 mois.

Une observation semble avoir un temps d'incubation de 1 an.

Pour deux observations, il n'est pas possible de déterminer le temps d'incubation. En effet, dans l'une des observations on ne relève aucun séjour en pays d'endémie et dans l'autre observation, le malade a contracté sa leishmaniose en Algérie et l'hospitalisation a eu lieu là-bas.

LE MODE DE DEBUT.

=====

La symptomatologie du Kala-azar au début, peut revêtir des aspects très polymorphes ou être au contraire très discrète. La plupart des malades sont vus avant leur hospitalisation pour des troubles mal définis tels que : baisse de l'état général, troubles du comportement, accès fébriles, troubles gastro-intestinaux, rhino-pharyngite.

Nos observations ne font que le confirmer :

- dans trois cas la maladie s'est révélée par des accès fébriles avec importante baisse de l'état général et profonde asthénie.
- dans deux cas le tableau inaugural est représenté par une rhino-pharyngite isolée
- dans deux autres cas, la rhino-pharyngite est accompagnée de troubles intestinaux, à type de diarrhée et balonnement abdominal.
- un seul cas commence par une vulvo-vaginite fébrile.
- enfin les trois derniers cas se sont manifestés par une baisse importante de l'état général et des modifications dans le comportement de l'enfant, plus diarrhée dans l'un des cas.

On est tout de même frappé par le fait qu'une rhino-pharyngite inaugure la scène clinique dans quatre de nos observations. Peut-on l'expliquer par le fait que le Kala-azar débute par une courte période de septicémie. Pourquoi les leishmanies ne coloniseraient-elles pas les amygdales avant d'envahir les autres organes du SRE, à savoir rate, foie et ganglions ?

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES.

=====

LA FIEVRE : elle est constante et particulière par son aspect désarticulé. On la qualifie parfois de "fièvre folle". Cette fièvre résiste aux antipyrétiques communs, mais est sensible aux corticoïdes et cède rapidement

aux médications stibiées.

Dans nos observations, elle est constante lors de l'hospitalisation.

LA SPLENOMEGALIE : ne manque jamais dans le Kala-azar et représente une des plus grosses rates de l'enfant. Elle a été retrouvée dans toutes nos observations :

- dans 6 cas elle atteint quatre travers de doigt
- dans deux cas elle atteint trois travers de doigt
- dans deux cas elle est plus modérée puisqu'elle n'atteint que deux travers de doigt
- enfin, dans la dernière de nos observations, la splénomégalie n'apparaîtra que 10 jours après l'hospitalisation, et restera de volume modéré, n'atteignant qu'un travers de doigt.

LA PALEUR : c'est un élément classique du tableau clinique, elle intéresse aussi bien les muqueuses et les conjonctives qui sont décolorées que les téguments qui prennent une pâleur bistre, cireuse, jaune "chamois" très différente des pâleurs anémiques des autres affections.

Dans nos observations, cette pâleur est constante, mais nous n'avons vu qu'une seule fois sur les 11 observations, une pâleur bistre, jaune "chamois" vraiment caractéristique du Kala-azar.

L'HEPATOMEGALIE : elle est en général moins importante que la splénomégalie qu'elle accompagne souvent.

Dans nos observations, l'hépatomégalie est absente cinq fois, dans quatre observations elle atteint un travers de doigt, dans deux observations elle atteint deux travers de doigt.

LES ADENOPATHIES : constituent un signe de second ordre dans le Kala-azar. Cependant, le Kala-azar est une affection qui touche le système réticulo-endothélial et les ganglions peuvent être hypertrophiés. Ils sont en général disséminés dans les différentes aires ganglionnaires, sont de petite taille, mobiles, sans adhérence, non douloureux.

On retrouve de tels ganglions dans cinq de nos observations, décrits d'ailleurs comme des adénopathies banales. Par contre, dans l'observation n° 9, il n'est pas surprenant de noter de grosses adénopathies, étant donné que le Kala-azar est associé à une maladie de Hodgkin.

SIGNES BIOLOGIQUES :

=====

LA PANCYTOPENIE :

L'ANEMIE : elle est constante en début de maladie dans toutes nos observations. Dans les 2/3 des cas elle est normochrome, normocytaire, dans 1/3 des cas elle peut être macrocytaire. Dans sa genèse, il faut tenir compte des troubles du métabolisme du fer, comme il est habituel de l'observer dans tous les grands syndromes inflammatoires, du fait de la diminution du taux de transferrine et de la captation du fer par le système réticulo-endothélial hyperplasique.

LA LEUCOPENIE : en règle générale elle est précoce et aussi constante que l'anémie.

Dans nos observations elle est précoce, inférieure à 4 000 globules blancs par mm³ dans tous les cas et porte sur les polynucléaires alors qu'il y a une lympo-monocytose relative.

LA THROMBOPENIE : n'est pas considérée comme un élément constant et précoce. Dans six de nos observations, la thrombopénie est précoce et inférieure à 100 000 plaquettes par mm³. Dans les cinq autres observations, la thrombopénie est comprise entre 100 000 et 200 000 plaquettes par mm³.

LES VARIATIONS DES PROTEINES SERIQUES.

=====

Les modifications des protéines sériques sont fondamentales dans la maladie. La classique formolgelification, mise au point en 1920 sur des sérums syphilitiques par GATE et PAPACOSTAS, en est l'un des plus anciens reflets.

- les signes humoraux :

L'accélération de la vitesse de sédimentation est la traduction globale la plus simple du déséquilibre protidique. Dans nos observations, elle est égale ou supérieure à 50 mm à la première heure. Dans les autres cas elle est comprise entre 35 et 50 mm à la première heure.

Les réactions de floculation de Mac LAGAN et HANGER sont perturbées dans nos observations, chaque fois qu'elles ont été pratiquées.

- l'étude des protides sanguins :

Leur taux est variable, élevé dans quatre de nos observations (supérieur à 80 g/litre), il est normal dans les autres cas.

- électrophorèse des protéines :

Les résultats de l'analyse électrophorétique ne sont pas différents de ceux rapportés dans la littérature.

L'albumine est égale ou inférieure à 50 % dans toutes nos observations donc abaissée.

Le rapport albumine/globulines dont les valeurs normales varient entre 1,25 et 1,40 est très abaissé dans notre série d'observations. Il atteint l'unité dans les observations 6 et 9, il est encore plus bas dans les autres observations.

Ce sont les gammaglobulines qui sont élevées, dépassant 30 % dans six observations, atteignant même 48 % dans l'observation n° 7 et 54,5 % dans l'observation n° 5.

- Dosage des immunoglobulines :

Cette méthode a été pratiquée cinq fois (observations 4-5-6-7-10) et montre d'une façon générale une très forte augmentation des IgG et une augmentation relative des IgM, les IgA étant normales. Le taux d'IgG le plus élevé est observé chez une enfant de 16 mois (Obs. 10) : 5400 mg/100 ml (taux normal de 520 à 1080 mg/100 ml). Le taux des IgM ne dépasse pas

283 mg/100 ml (taux normal de 72 à 160 mg/100 ml) chez une enfant de 21 mois (Obs. 4).

LES EXAMENS DE CERTITUDE :

=====

Il est bien évident que dans une maladie parasitaire telle que le Kala-azar, l'examen de choix est celui qui permet de mettre en évidence le parasite lui-même.

La moelle osseuse est toujours examinée en premier, par ponction sternale, ponction de la crête iliaque ou de la tubérosité tibiale antérieure. Le parasite apparaît isolé ou en amas, extra ou intra-cellulaire.

Très souvent la moelle est riche, l'érythropoïèse est bien représentée à tous les stades, avec des éléments souvent mal hémoglobinisés, souvent déviée à gauche. La granulopoïèse est bien représentée, également déviée à gauche. On note souvent une hyperplasie réticulaire et hystiocytaire, parfois panachée de plasmocytes. Les mégacaryocytes sont présents, plus ou moins plaquetogènes selon les cas.

Dans 7 cas, on a pu mettre en évidence le parasite. Dans les quatre autres cas, malgré des recherches minutieuses, sur plusieurs ponctions de moelle osseuse, il n'a pas été possible de mettre en évidence de leishmanies.

La ponction splénique a été pratiquée deux fois. Chez l'un des malades, elle s'est révélée positive ; dans l'autre observation, elle s'est révélée négative.

Dans la littérature, la ponction splénique est considérée comme un examen dangereux chez ces malades thrombopéniques et le plus souvent, elle n'est pratiquée qu'en dernier ressort.

LES EPREUVES SEROLOGIQUES.

=====

Actuellement, il semble que la technique d'immunofluorescence soit suffisamment au point pour apporter une certitude diagnostic. Selon RANQUE, l'immunofluorescence "est de réalisation facile, d'exécution rapide, très

sensible et de spécificité satisfaisante".

Dans nos observations, cette méthode de diagnostic a été pratiquée 8 fois, elle s'est révélée positive à un taux significatif 7 fois ; dans l'observation n° 11, la première sérologie est revenue positive au 1/20 (taux non significatif), trois semaines plus tard, la sérologie est positive au 1/80.

On peut donc dire que dans notre série, le sérodiagnostic par immunofluorescence se révèle comme un excellent moyen de diagnostic.

Quant à la réaction de fixation du complément, elle a été pratiquée 6 fois et s'est révélée positive 5 fois (Obs. 4-5-6-7-10). Il est important de souligner que dans deux cas, observations 4 et 5, la réaction de fixation du complément est tout d'abord négative, alors que la réaction d'immunofluorescence est positive. La réaction de fixation du complément ne se positiviera que huit jours plus tard dans l'observation n° 5 et qu'un mois et demi plus tard dans l'observation n° 4.

Pour RANQUE, la sensibilité de la méthode par immunofluorescence serait de 93 % et celle de la fixation du complément serait de 60 %. La spécificité est excellente pour la méthode par immunofluorescence, par contre on observe 5,5 % de fausse positivité chez des sujets souffrant d'affections fébriles diverses, avec la fixation du complément.

Au laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon, on utilise pour la réaction de fixation du complément, un antigène strictement homologue, constitué par des promastigotes de Leishmania Donovanii. Quant à la méthode d'immunofluorescence, elle est faite selon la technique indirecte, sur des coupes de viscères parasités. On utilise des coupes de rate chez le hamster parasité. Le seuil de positivité est de 1/40.

EVOLUTION.

=====

Plusieurs facteurs interviennent dans la sévérité du pronostic :

- l'âge de l'enfant, le pronostic est toujours plus grave chez le jeune enfant.

- la date de l'institution du traitement par rapport au début de la maladie.
- la sensibilité du sujet et la résistance du parasite aux produits stibiés.
- la survenue plus ou moins rapide de complications redoutables.

Dans notre série, nous avons à déplorer deux décès (obs. 8-9) :

- le premier décès survient chez un enfant de 15 mois, ayant déjà subi une première cure de Glucantime avant d'être hospitalisé à Lyon. Il s'agit vraisemblablement d'un décès dû à un traitement insuffisant et dont le pronostic a été considérablement aggravé par l'état cachectique de l'enfant et la surinfection hospitalière.

- le deuxième décès survient chez un jeune homme de 22 ans, ayant fait une tuberculose et de plus atteint de maladie de Hodgkin. Le Glucantime a été mal supporté et n'a pas amené de défervescence. Des doses de Glucantime inférieures à 100 mg par kilo de poids sont insuffisantes chez l'adulte : (Cf. feuille de température).

La guérison a été obtenue dans les 9 autres observations. Chez tous les malades on a noté une amélioration de l'état général avec reprise pondérale et recoloration des téguments et muqueuses.

L'apyrexie est constatée entre deux et dix jours après l'administration du traitement spécifique (Cf. feuilles de température).

La splénomégalie est plus lente à régresser. Dans beaucoup d'observations, il a fallu attendre la fin des cures de Glucantime et Lomidine, parfois même plus longtemps, pour affirmer que la rate a disparu.

La vitesse de sédimentation est lente à se normaliser, elle demeure dans bien des cas élevée, voisine de 20 à 30 %.

L'anémie se corrige assez bien sous traitement, mais parfois des transfusions ont été nécessaires (Obs. 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11).

Quant à la dysprotéïnémie enregistrée au décours de la maladie,

dans toutes nos observations sauf une (obs. 3), l'hypergammaglobulinémie persiste alors que la guérison clinique et parasitologique est totale.

INCIDENTS ET ACCIDENTS.

=====

Il n'a été observé qu'une seule fois des vomissements sous Lomidine
L'arrêt du traitement a entraîné la disparition des symptômes.

Aucun incident n'a été observé sous Glucantime dans les 9 observations
où la guérison a été observée.



EXPLORATION DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE (OBS. 5) :

Nous ferons un bref commentaire des différents tests immunologiques pratiqués dans l'observation 5.

- Les hémogrammes répétés fournissent déjà des renseignements intéressants, une lymphopénie majeure pouvant orienter souvent vers un déficit des cellules T. Ici, nous observons une leucopénie associant neutropénie et lymphopénie.

- La recherche d'immuns complexes circulants, positive, reflète un phénomène normalement observé dans les infections chroniques. Dans celles-ci en effet la libération d'antigène aboutit après combinaison avec les anticorps à la formation de ces complexes.

- Le fait que la recherche de facteur rhumatoïde se révèle positive n'est pas surprenant en soit. On assiste en effet dans une affection chronique à un emballement d'autres réponses, la production d'anticorps n'étant pas rigoureusement spécifique.

- Le nombre de lymphocytes B n'est pas ici augmenté, contrairement à ce que le taux d'immunoglobulines élevé pourrait laisser supposer. Mais, ce qui est important en ce qui concerne les lymphocytes B, ce n'est pas tant leur nombre qui importe que leur capacité à se transformer en plasmocytes fonctionnels, capables de "cracher" des immunoglobulines.

- Le nombre de lymphocytes T est normal. Du point de vue fonctionnel ils sont capables de se multiplier en réponse aux différents mitogènes. Par contre, on note une réponse négative aux différents antigènes testés : PPD, Candidine, Streptodornase. L'interprétation de résultats négatifs est difficile car ils peuvent traduire soit des réactions anormales, soit l'absence de contact antérieur avec l'antigène considéré.

Donc à ce stade, on ne possède pas de preuve d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, conséquence normale d'une infection chronique pour un germe à parasitisme intra-cellulaire facultatif. La question qui reste posée est celle de savoir si la leishmaniose est induite, favorisée ou aggravée par un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (monocytes ou lymphocytes T).

Reste la possibilité d'une anomalie sélective vis à vis de certains antigènes (dont les antigènes de leishmanie) ou même à un degré de plus, d'une anomalie d'un mécanisme qui intervient in vivo pour l'immunité cellulaire mais n'est pas décelée par les tests disponibles actuellement et qui ne peuvent pas explorer in vitro toutes les phases de la réponse immunitaire cellulaire.

On peut donc dire au total qu'il existe de très nombreuses anomalies immunologiques assez subtiles, décelables par des tests immunologiques affinés, ceux-ci demandant à être mis au point pour la leishmaniose.



DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.

=====

Six de nos observations (1,2, 6, 8, 9, 10, 11) sont importées de pays Méditerranéens : Algérie, Espagne, Portugal. Ces trois pays font partie du foyer méditerranéen, au même titre que les neuf départements français où la Leishmaniose viscérale est endémique. La transmission y est généralement le fait de Phlebotomus perniciosus Newstead 1911.

Une étude faite par DEDET en 1976 montre la fréquence de la Leishmaniose viscérale dans ces différents pays d'endémie.

- en Algérie, on relève 474 cas pour la période allant de 1964 à 1973 (DEDET et coll. 1974)
- En Espagne, on relève 489 cas pour la période allant de 1925 à 1931 (NAJERA ANGULO 1935).
- En France, on relève 640 cas de 1918 à 1962 (HOUIN 1963).
- Au Portugal, on relève 2800 cas de 1950 à 1965. (W.H.O. 1968).

E S P A G N E

=====

En ESPAGNE, la leishmaniose est très répandue surtout autour de VALENCE, GRENADE et MADRID. Localisation de l'endémie également sur tout le littoral Est et Sud, de Gérone à Huelva.

La leishmaniose est une maladie fréquente dans les premiers mois de l'année et ayant un minimum pendant l'été.



- Distribution par provinces de la leishmaniose viscérale.

A R D E C H E

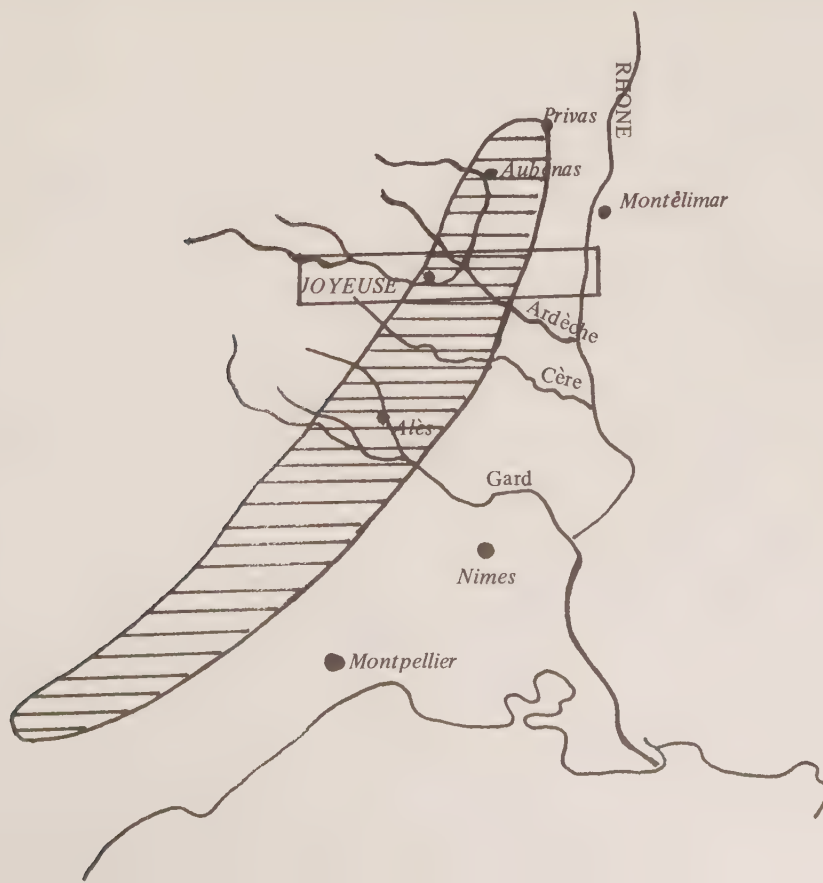
=====

Deux de nos observations proviennent d'une contamination en ARDECHE : les observations n° 4 et n° 5.

Le foyer ardéchois appartient à un ensemble plus vaste ou foyer Cevenno-Languedocien, dont l'entité semble actuellement bien établie et qui semble assez original par rapport au reste de la zone endémique française. En effet, dans ce foyer, le vecteur est Phlebotomus Ariasi et de plus, à côté du réservoir de virus canin, il existe un réservoir de virus chez le renard, Vulpes vulpes L. On ne connaît pas à l'heure actuelle le rôle épidémiologique exact du renard, notamment on ne sait pas s'il participe de façon constante, comme chaînon dans la transmission du Kala-azar à l'homme.

Le foyer est étendu, de caractère rural, très fractionné en un chapelet de micro-foyers accrochés aux flancs méridionaux des Cévennes, de la montagne Noire et de l'Espinouse entre 300 et 700 mètres d'altitude.

Il faut rappeler ici que le foyer Ardéchois a été particulièrement bien décrit et étudié par RIOUX et ses collaborateurs.





Localisation des observations 4 et 5 en Ardèche.

Nos deux observations proviennent de communes ardéchoises très voisines. L'observation n° 5 provient de la commune de SABLIERES, située à 25 kilomètres à l'ouest de JOYEUSE.

L'observation n° 4 a pu se contaminer soit au hameau de SARRABASCHE, situé sur la commune de BEAUMONT, soit au hameau de NOUZARETH, sur la commune de ROCLES. Ces deux communes sont situées au nord-nord ouest de JOYEUSE et correspondent aux vallées de la BEAUME et de la LIGNE qui sont des affluents de l'ARDECHE.

Cette région ardéchoise est située au Sud d'Aubenas et à la limite Nord-ouest du foyer Cebanno-Languedocien.

ALGERIE

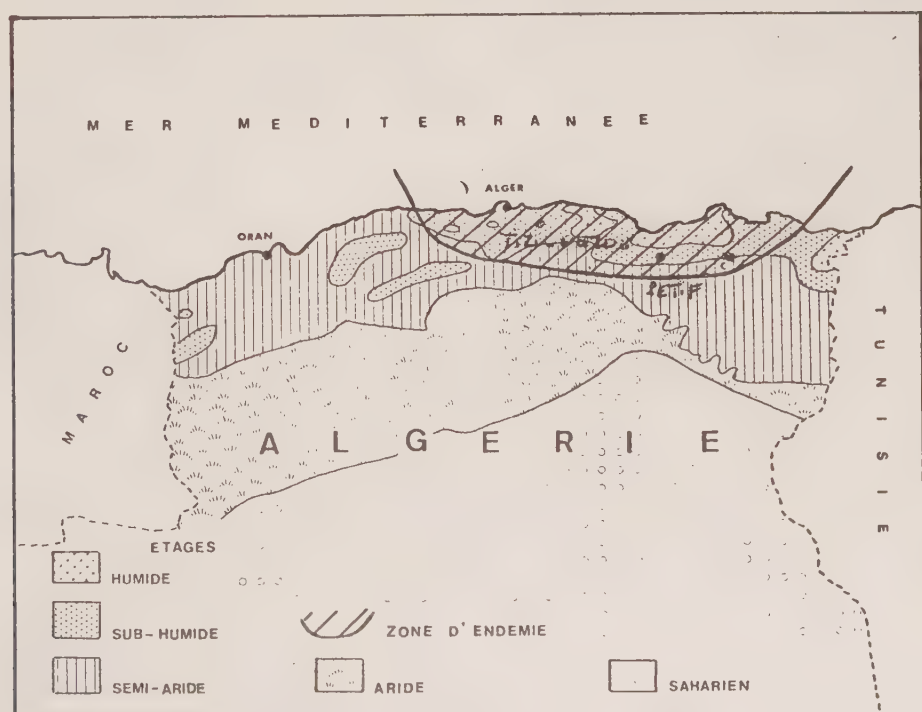
=====

Nous avons trois observations importées d'Algérie : les observations n° 2, 8 et 10.

En ce qui concerne la répartition géographique du Kala-azar en Algérie, une première constatation s'impose : l'ouest du pays paraît indemne, le sud est peu atteint. La leishmaniose viscérale paraît localisée à la partie centrale et orientale du Tell, correspondant globalement aux étages bioclimatiques humide et sub-humide.

L'étude de K. ADDADI et J.P. DEDET sur les cas de leishmaniose viscérale infantile, enregistrés en Algérie entre 1965 et 1974, montre une localisation préférentielle dans le département de Tizi-Ouzou en Grande Kabylie (50,9 % des cas). Les autres départements touchés par l'affection sont ceux d'Alger (20,3 % des cas), de Constantine (12,8 % des cas), et de Sétif (6,6 % des cas).

Nos observations sont en accord avec cette carte épidémiologique d'Algérie, puisque deux de nos cas viennent d'Alger (Obs. n° 2 et 8), le troisième cas venant de Sétif (Obs. n° 10).



— Aire biogéographique de la Leishmaniose viscérale infantile en Algérie.

P O R T U G A L

=====

Nous avons une observation importée du Portugal (Obs. n° 1).

Les cas de Kala-azar au Portugal les plus nombreux se localisent à l'intérieur, au Nord, et relativement près du littoral dans le Sud, irradiant de là, en V, vers la frontière Espagnole.

Les deux foyers les plus importants, celui du Nord et celui du Sud correspondent aux bassins hydrographiques du Douro et du Sado mais les foyers intermédiaires sont indépendants de quelque source d'eau importante.

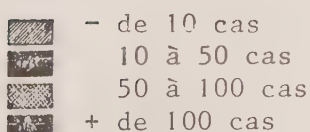


Le phlébotome le plus répandu au Portugal est Phlebotomus perniciosus qui représente 90 % des quelques milliers d'exemplaires capturés dans plusieurs régions du pays.

Quant à leur relation avec la saison de l'année, la répartition du Kala-azar au Portugal permet de conclure que le plus grand nombre des cas diagnostiqués dans les dispensaires, du Nord au Sud du pays, apparaissent aux mois d'Avril, mai et juin, et le minimum se constate en décembre.

La famille de l'enfant est originaire du Nord-Est du Portugal et c'est là qu'elle a séjourné en août et septembre 1971 ; son histoire clinique débute en Novembre 1971.

(FRAGA DE AZEVEDO)



T A B L E A U I

CIRCONSTANCES EPIDEMIOLOGIQUES

OBS.	AGE	SEXE	SEJOUR EN PAYS ENDEMIQUE	CHIENS	TEMPS D'INCUBATION
1	2 ans	M	Nord-est du Portugal	OUI	2 mois
2	37 ans	M	Alger	NON	4 mois
3	2 ans	F	Bouches-du-Rhône (Aix en Provence)	OUI	11 mois
4	21 mois	F	Ardèche	NON	1 mois
5	35 ans	F	Sablières (Ardèche)	OUI	2 mois
6	7 ans	F	Costa-Brava (Espagne)	OUI	6 mois
7	5 ans 1/2	F	Givors	OUI (non atteints)	non déterminé
8	15 mois	M	Alger	OUI	non déterminé
9	22 ans	M	Espagne (Alicanthe)	NON	7 mois
10	1 an 1/2	M	Algérie (Sétif)	OUI	3 mois
11	22 ans	M	Espagne (Province de Murcie)	NON	5 mois

T A B L E A U 2

=====

REVELATION CLINIQUE DE LA MALADIE

OBS.	MODE DE DEBUT	TEMPERATURE	ADP	SM	HM
1	Météorisme abdominal température rhino-pharyngite	oui	non	++++	+
2	Accès fébriles	oui	non	++	++
3	Vulvo-vaginite	oui	oui	+	+
4	Gastro-entérite Rhino-pharyngite	oui	oui	++++	++
5	Accès fébriles asthénie anorexie	oui	non	+++	non
6	Troubles du comportement baisse état général	oui	oui	++++	+
7	Troubles du comportement baisse état général	oui	oui	++++	non
8	Température-diarrhée baisse état général	oui	non	++++	non
9	Accès fébriles	oui	oui	++	non
10	Rhino-pharyngite	oui	oui	++++	+
11	Rhino-pharyngite	oui	non	+++	-

ADP : adénopathies

HM : hépatomégalie

SM : splénomégalie

Chaque croix représente un travers de doigt.

T A B L E A U 3

=====

ANOMALIES HEMATOLOGIQUES A L'ARRIVEE

=====

OBS.	GLOBULES ROUGES	HEMOGLOBINE	GLOBULES BLANCS	VS	PLAQ.
1	2 650 000	7,2 g	4000	60 %	82 000
2	3.160 000	65 %	3200		200 000
3	3 200 000	7,5 g	3600	50 %	102 000
4	2 900 000	7,8 g	2200	92 %	33 000
5	3 500 000	9,3 g	2700	60 %	199 000
6	3 200 000	9,6 g	2700	44 %	95 000
7	2 340 000	6 g	3700	152 %	58 000
8	2 960 000	62 %	12900	35 %	101 000
9	3 260 000	66 %	1600	38 %	125 000
10	2 600 000	6,9 g	3300	90 %	30 000
11	3 500 000	11,2 g	2400		33 000

T A B L E A U 4

=====

EXAMENS HEMATOLOGIQUES APRES TRAITEMENT

OBS.	GLOBULES ROUGES	HEMOGLOBINE	GLOBULES BLANCS	PLAQUETTES
1	3 730 000	10,9	7300	300 000
2	3 860 000	78 %	7200	452 000
3	4 000 000	11 g	8100	410 000
4	4 500 000	14,4 g	6800	180 000
5	4 360 000	12,4 g	4600	254 000
6	4 430 000	13,2 g	5300	208 000
7	5 010 000	11,7 g	6000	210 000
8	3 500 000	12,8 g	7000	81 000
9	3 540 000	72 %	3000	165 000
10	4 100 000	10,9 g	6600	91 000
11	4 260 000	13,2 g	4000	220 000

T A B L E A U 5
=====

PERTURBATIONS PROTIDIQUES A L'ENTREE DANS LE SERVICE

OBS.	PROTEINES TOTALES	ALBUMINE	GAMMA-GLOBULINES	A/G
1	74 g/l	42 %	39 %	0,72
2	63 g/l	50,3 %	29 %	0,8
3	62 g/l	47 %	16 %	0,85
4	76 g/l	43,1	22,3	0,86
5	85 g/l	30	38	0,54
6	78 g/l	51	28	1
7	94 g/l	34	48	0,51
8	67 g/l	43	34	0,75
9	64 g/l	48,5	20,5	1
10	87 g/l	31	46	0,45
11	80 g/l	39	34	0,63

T A B L E A U 6

=====

TAUX PROTEIQUES APRES TRAITEMENT

OBS.	PROTEINES TOTALES	ALBUMINE	GAMMA-GLOBULINES
1	88 g/l	45 %	30 %
2	86 g/l	46 %	29,6 %
3	72 g/l	69 %	10 %
4	74 g/l	58 %	19 %
5	75 g/l	43,9 %	38,9 %
6			22 %
7	86 g/l	55 %	29 %
8			
9	64 g/l	48,5 %	20,5 %
10	79 g/l	57 %	18 %
11	65 g/l	48 %	27 %

T A B L E A U 7

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

OBS.	MYELO.	SPLENO.	FC.	IMF.	Dose/mg	POIDS	Dose totale	Evolution
1	3 myélo. négatifs			1/80	20 mg 40 mg 60 mg 2 cures 12 jrs	12 kg	12 g	Guérison
2	1 myélo. positif				80 mg/kg 2 cures 15 jrs	75 kg	180 g	Guérison
3	3 myélo. négatifs 1 biopsie positive			1/640	30 mg/kg 60 mg/kg 120 mg/kg 2 cures de 12 inject.	9 kg	23,60g	Guérison
4	1 myélo. positif		1/4	1/40	30 mg/kg 60 mg/kg 90 mg/kg 2 cures de 12 inject.	9,770 kg	16,4 g	Guérison
5	1 myélo. positif		1/4	1/80	15 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg 100 mg/kg Glucantime : 12 injections. Lomidine : 2,5 mg/kg puis 3 mg/kg : 12 injections.	52 kg	68,5 g 1770 mg	Guérison
6	4 myélo. négatifs			1/100	50 mg/kg 100 mg/kg Glucant. 15 injec. 2 cures aux mêmes doses.	25 kg	33 g x 2 = 66 g	Guérison

TABLEAU 7 (suite...)

OBS.	MYELO.	SPLENO	F.C.	IMF.	Dose/mg	POIDS	Dose totale	Evolution
7	2 myélo. négatifs		1/16	1280	50 mg/kg 15 kg 100 mg/kg Glucant. 12 injections Lomidine : à 2,5 mg/k 10 injections 2e cure de Glucantime		66 g 400 mg	Guérison
8	1 myélo. positif				15 mg/kg 6,340 puis 30 mg/kg 60 mg/kg		1,9 g	Décès
9	1 myélo. positif	1 ponct. rate positi- ve			Glucant. 48 kg 15 mg puis 30 mg puis 60 mg/kg puis 90 mg. Dose totale :		29,5 g	Décès
10	2 myélo. positifs			1/40	Glucant. 10 kg 100 mg/kg pendant 15 jours Dose Gluc. 30 g 2 cures de Gluc. + Lomidine à 2 mg/kg 4 injections Dose totale Lom. 160 mg 2 cures de Lomidine			Guérison
11	1 myélo. négatif	2 ponct. de rate négatives		1/20	Gluc. 75 kg 20 mg, puis 40 mg, puis 60 mg/kg. 12 injections au total 2 cures de Gluc. Dose totale des 2 cures :		80 g	Guérison

CONCLUSIONS

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

A l'occasion de 11 observations de Kala-azar, retrouvées dans les hôpitaux lyonnais de 1960 à 1978, nous avons montré l'évolution des idées concernant les conceptions ayant trait au pouvoir pathogène des différentes souches de leishmanies et au comportement immunologique de l'homme.

A côté de la conception qui reconnaît à chaque leishmanie un pouvoir pathogène spécifique, semble se faire jour celle où la réponse immunologique du terrain joue le rôle principal. Ainsi, on peut proposer comme pour la lèpre, un pôle anergique, avec déficit de l'immunité cellulaire (DCL) et un pôle allergique (leishmaniose cutanée ou BO), avec entre ces deux pôles des formes intermédiaires (leishmaniose cutaneo-muqueuse et KA), selon que la réponse immunologique de l'hôte permet ou non l'extension de la maladie. Il semble que le Kala-azar soit l'équivalent viscéral des DCL, avec des anticorps présents mais n'empêchant pas la prolifération du parasite, des tests cutanés négatifs, c'est à dire une réponse cellulaire diminuée.

Au point de vue épidémiologique, le rappel concerne surtout le Kala-azar observé en France. Le littoral méditerranéen apparaît au premier plan ; mais la rive droite du Rhône est également infestée, avec le foyer Cebenno-Languedocien, dont l'entité semble actuellement bien établie.

Nos 11 cas sont tous importés, ils proviennent soit du foyer Cebenno-Languedocien (2 cas), soit du foyer marseillais (1 cas), soit d'Espagne (3 cas), soit d'AFN (3 cas), soit du Portugal (1 cas), pour un seul cas dont l'origine de la contamination n'a pas été retrouvée formellement, on est obligé d'admettre un foyer dans la banlieue Sud de Lyon, cet enfant n'ayant jamais quitté Givors.

Du point de vue clinique, nos observations corroborent la littérature quant à la symptomatologie et soulignent bien la difficulté du diagnostic au départ. En effet, le myélogramme est négatif dans un tiers de nos observations, laissant ainsi au séro-diagnostic par immunofluorescence une place de tout premier plan, étant donné sa spécificité et sa sensibilité. Dans nos observations,

le sérodiagnostic est positif chaque fois qu'il a été pratiqué, du 1/40 au 1/1280. Le titre de 1/40 peut être retenu comme titre seuil pathognomonique.

Le Kala-azar reste une maladie mortelle si elle est traitée trop tard ou si elle est insuffisamment traitée, comme le montrent deux de nos observations.

Quant au traitement, le Glucantime, sa posologie est maintenant bien codifiée, 60 mg/kg et par jour chez l'enfant, 100 mg/kg et par jour chez l'adulte pendant quinze jours. Il ne faut pas oublier qu'il est toxique, qu'il peut donner lieu à de nombreuses complications et demande une surveillance attentive, en début de traitement (stibio-intolérance), comme en fin de traitement (stibio-intoxication).

Les critères de guérison sont, la normalisation de l'état général, la disparition de la fièvre et de la splénomégalie, le retour à la normale de l'hémogramme et de la vitesse de sédimentation. Se normalisent en dernier le protidogramme sanguin et la sérologie leishmanienne.

Le Président de la Thèse

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le **15 JUIN 1978**

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT



Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

=====

ADDADI K., DEDET J.P.

Epidémiologie des Leishmanioses en Algérie. Recensement des cas de Leishmaniose viscérale infantile entre 1965 et 1974.
Bull. Soc. Path. Exot. 1976, 69, 68-75.

ANDRE R., BRUMPT L., DREYFUS B.

Leishmaniose cutanéoganglionnaire et Kala-azar transfusionnel.
Bull. et Mémoires de la Soc. Med. Hop. de Paris, 1957, 73, 854-860.

ARAUJO F.J., REMINGTON J.S.

Immune response to intracellular parasites : suppression by antibody.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1972, 139, 254-258.

BAGHRICHE I.Y.

Contribution à l'étude de la Leishmaniose viscérale chez l'enfant en Algérie.
Thèse Med. Alger 1971, n° 39

BENEX J.

L'immunofluorescence quantitative dans le diagnostic des parasitoses. Problèmes pratiques actuels.
Med. et maladies infectieuses, 1972, 2 : 351-357.

BENEX J.

Diagnostic immunologique des parasitoses à protozoaires et helminthes.
Maloine Ed. Paris, 1974 : 187-9

BERNHEIM M., BIANCO E., MOURIQUAND Cl.

Forme hémorragique à évolution foudroyante du Kala-azar infantile. Guérison par splénectomie.
Pédiat. 1957, 12 : 729-735.

BLANC F., NOSNY Y.

Les Leishmanioses viscérales.
Rev. Med. 1970, 19 : 1091-1123.

BOSSIE A., LUPASCO G.H., CONSTANTINESCO J.P., PETROVICI A., PROFETA A.

Etude de l'ultrastructure de Leishmania Donovanii (formes leptomonadiques).
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. 1969, 28, 225-235.

BOURGEOIS H.

Contribution à l'étude diagnostique du Kala-azar.
Thèse Med., Lyon : 1060.

BRADLEY D.J.

Genetic control of natural resistance to Leishmania Donovanii.
Nature, 1974, 250 : 353-354.

BRAY R.S.

Leishmaniasis in the old world.
Br. Med. Bull. 1972, 28 : 39-43.

BRAY R.S.

Immunological facts in Leishmaniasis.
Ethiop. Med. J. 1973, 11 : 198.

BROWN K.N.

Immunity to parasites.
Nature, 1976, 249 : 525-526.

BRUMPT E.

Précis de Parasitologie.
Masson Ed., Paris, 1949, pp. 235-276.

BRYCESON A.D.M.

Mechanisms of disease in Leishmaniasis. In : Pathogenic processes
in parasitic infections.
Angela E.R. Taylor and R. Muller Ed. Symposia of the British
Society for parasitology. 13 : 85-100; Blackwell Publications,
Oxford, 1976.

CALLOT J., HELLUY J.

Leishmaniose viscérale ou Kala-azar. In : Parasitologie médicale.
Pasteur Valléry-Radot et J. Hamburger Ed. pp 424-430, Paris,
Flammarion, 1958.

CAPRON A., LAGRANGE Ph.,

Les réponses immunitaires vis à vis des agents infectieux et
parasitaires.
In : Immunologie, Bach J.P. Ed. pp. 409-417, Paris, Flammarion 1976.

CAPRON A.

Progrès récents en immunologie parasitaire. In : Rencontre biol.
Entretiens Bichat, pp. 133-138, Paris, Expans. Sci. Fr. 1975.

CAPRON A., CAMUS D., DESSAINT J.P.

Altérations de la réponse immune au cours des infections parasitaires.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1977, 128 : 541-556.

CASSIMOS C., LAZANAKIS S., THOMAIDIS S.

Antibody response after immunisation with Typhoid-Paratyphoid A
and B vaccine in Kala-azar.
Acta Paediat. Scand. 1966, 55 : 301-304.

CAYLA A., PERROT R., MARQUES.

Sur un cas de Kala-azar d'origine transfusionnelle chez un nourrisson de huit mois. Présence de Leishmania dans le sang. Guérison.

Arch. Fr. Pediat. 1957, 14 : 732-734.

CHANG K.P., DWYER D.M.,

Multiplication of a human parasite (Leishmania Donovanii) in phagolysosomes of hamster macrophages in vitro.

Science, 1976, 193 : 678-680.

CISALPINO E.O., MAYRINK W., CARDOSO J.P., NEVES J.

Pesquisa de autoanticorpos nas leishmanioses.

"O Hospital", 1962, 62 : 209-214.

CLARKE B.

The ecological genetics of host-parasite relationships.

In : genetic aspects of host-parasite relationships.

A.E.R. Taylor and R. Muller Ed. Symposia of the British Society for parasitology; 14 : 87-103, Blackwell publications, Oxford, 1976.

COHEN S.,

The immune response to parasites pp. 3-20

In : Parasites in the immunized host. Mechanisms of survival.

Ciba foundation symposium 25 (new series)

Amsterdam, Associated Scientific publishers, 1974.

COHEN S.

Immune effector mechanisms.

In : Immunology of parasitic infections. S. Cohen and E. Sadun Ed. pp. 18-34, Oxford Blackwell Scientific publications, 1976.

COHEN S.

Survival of parasites in the immunized host.

In : Immunology of parasitic infections. S. Cohen and

E. Sadun Ed. pp. 35-46, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1976.

COLLADO J. Gil.

Phlébotomes et Leishmanioses en Espagne.

In : Colloques internationaux du C.N.R.S.

N° 329, Ecologie des Leishmanioses, Montpellier 18-24,

Août 1974, pp. 177-190. Editions du C.N.R.S. 1977.

CORDELIER Ig de. (pseud. collectif).

Les Antigènes.

In : Immunologie, 3e ed. pp. 27-30. Lille, Crouan et Roques 1972.

CORDELIER Ig de (pseud. collectif)

Immunité dans les maladies infectieuses.

In : Immunologie, 3e ed. pp. 153-161. Lille, Crouan et Roques, 1972.

CROIZAT P., REVOL L., CREYSSSEL R., MOREL P.

Un cas de kala-azar guéri rapidement par le 2168 R.P. et la
DIAMIDINE. Difficultés du diagnostic avec les réticulo-endothélioses
histio-monocytaires.
Le Sang, 1947, 18 : 529-534.

CROSET H.

Ecologie et systématique des Phlebotomi (Diptera, Psychodidae)
dans deux foyers, Français et Tunisien, de Leishmaniose viscérale.
Thèse Sci. Montpellier, 1969.

DEDET J.P., DIB D.

Les phlébotomes du foyer ardéchois de Leishmaniose.
Arch. Inst. Pasteur Alger, 1972-1973, 50-51 : 53-64.

DEDET J.P.

La leishmaniose viscérale dans le monde : étapes des connaissances,
répartition biogéographique et fréquence.
Bull. Inst. Pasteur, 1976, 74 : 413-434.

DEBRAY J.

Les aspects hématologiques du Kala-azar.
In : Entretiens de Bichat (Médecine et Biologie) pp. 63-66, Paris,
Expan. Sci. Fr. 1972

DEBRAY H., LAVARDE V.

A propos de deux cas de Kala-azar infantile observés dans un
service de pédiatrie parisien.
Gaz. Med. Fr. 1973, 80 : 4645-48.

DESVIGNES D.

Sur deux cas de Leishmaniose observés en Auvergne.
Thèse Med., Clermont-Ferrand, 1976.

DOYLE J.J.

Antibody induced movement of protozoan surface membrane antigens.
Ann. Ny. Acad. Sci., 1975, 254 : 315-325.

DUMONDE D.C.

Immunological theory in Leishmaniasis.
Ethiop. Med. J; 1973, 11 : 199.

DUNAN S.

Réactions immunologiques dans la Leishmaniose.
Thèse Med. Marseille, 1961.

DWYER D.M.

Antibody induced modulation of Leishmania Donovanii surface
membrane antigens.
J. Immunol., 1976, 117 : 2081-2091.

FARAH F.S., LAZARY S., DEWECK A.

The effect of Leishmania Tropica on stimulation of lymphocytes with PHA.

Immunol., 1976, 30 : 629-634.

FELDMANN M.

Cellular basis of immune sensitization.

In : Immunology of parasitic infections. S. Cohen and E. Sadun Ed. pp. 1-16, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1976.

FENECH F.F.

Visceral Leishmaniasis in the mediterranean.

J. Trop. Med. Hyg. 1976, 79 : 85.

FRAGA DE AZEVEDO

La Leishmaniose canine à Lisbonne.

Ann. Paras. Hum. Comp. 1963, 38 : 742-755.

FRAGA DE AZEVEDO

L'état actuel du problème du Kala-azar au Portugal.

Arch. Inst. Past. Algérie, 1954, 32 : 234-254

GARIN J.P., TRAN MANH SUNG R.

Les vaccinations dans les maladies parasitaires de l'homme.

I. Vaccinations dans les Protozooses.

Lyon Med., 1976, 235 : 413-421.

GARNHAM P.C.C., HUMPHREY J.H.

Problems in leishmaniasis related to immunology.

Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1969, 48 : 29.

GARCOVICH A., ORMEA F., FABRIZI G.

Ultrastructural observations on amastigote forms of Leishmania Donovanii in a case of laryngeal leishmaniasis.

Min. Med., 1975, 66 : 2882-98.

GATE J.,

Réaction de Formoleucogélification.

In : Exposé des titres et travaux scientifiques du Docteur Jean Gate. pp. 87-91. Association typographique Lyon et Villeurbanne, 1928.

GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A.

Données nouvelles sur le traitement du Kala-azar.

Arch. Franc. Pediat., 1961, 18 = 1002-1013.

GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A.

Considérations sur le diagnostic, la pathogénie et le traitement du Kala-azar.

Arch. Franç. Pediat., 1963, 20 : 803-809.

GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A.

Leishmaniose viscérale infantile méditerranéenne.
Rev. Med., 1970, 18 : 1055-1064.

GOLVAN Y.J.

Les flagelles parasites de l'homme.
In : Eléments de parasitologie médicale.
Flammarion Ed. Paris, 1974, pp/ 255-271.

GREENWOOD B.M.

Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians.
Lancet, 1968, tome II : 380-382.

GREENWOOD B.M., HERRICK E.M., VOLLER A.

Can parasitic infection suppress autoimmune disease ?
Proc. Roy. Soc. Med., 1970, 63 : 19-20.

GUILHEM S.

Le kala-azar en France.
Thèse Med. Montpellier, 1975.

HAMDI S.

Etude quantitative des immunoglobulines sériques dans la leishmaniose viscérale infantile.
Thèse Med., Alger, 1974.

HANY Y., ALLANNIC H., VIVIEN P.

Le kala-azar de l'adulte dans l'ouest de la France, au cours des quinze dernières années.
Bull. Soc. Path. Ex., 1974, 67 : 503-512.

HEYNEMAN D.

Immunology of Leishmaniasis.
Bull. Org. Mond. Santé, 1971, 44 : 499-514.

HOUBA V., ALLISON A.C.

M-antiglobulins (Rheumatoid-Factor like globulins) and other gamma-globulins in relation to tropical parasitic infections.
Lancet, 1966, 1 : 848-852.

HOUIN R.

Contribution à l'étude des Leishmanioses autochtones en France métropolitaine.
Thèse Med., Paris, 1962.

HOUIN R.

Données épidémiologiques et déductions prophylactiques sur les Leishmanioses autochtones en France.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1963, 38 : 379-438.

HOUIN R.

Nouvelles localités de Phlébotomes en Espagne.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1965, 40 : 341-363.

KITINGE J.

Le Kala-azar infantile en France en dehors des zones d'endémie
(A propos de 38 cas).
Thèse Med., Bordeaux, 1968.

LAINSON R., SHAW J.J.

Leishmaniasis of the new world : taxonomic problems.
Br. Med. Bull., 1972, 28 : 44-48.

LANGERON M., NITZULESCU V.

Révision des Phlébotomes de France.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1932, 10 : 283-291.

LANOTTE G., RIOUX J.A.

Ecologie des Leishmanioses dans le sud de la France.
Ann. Paras. Hum. Comp. 1975, 50 : 1-5.

LARSH J.E., WEATHERLY N.F.

Cell-mediated immunity in parasitic infections.
Curr. Topics. Microbiol. Immunol. Germ., 1974, 67 : 118-137.

LIEVRE J.P.

Problèmes posés par les manifestations cutanéomuqueuses observées
au cours des Leishmanioses viscérales.
Thèse Med., Paris, 1963.

LUPASCU G.H., IANCU L., BOSSIE A.

Valeur de la réaction d'immunofluorescence dans le diagnostic de
la leishmaniose viscérale.
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1970, 29 : 281-288.

MAEKELT G.A.

Immune response to intracellular parasites.
I. Leishmania. In : Immunity to animal parasites.
E.J.L. Soulsby Ed. pp. 343-360, New-York, Academic Press, 1972.

MANSON BAHR P.E.C.

Immunity in the prophylaxis of protozoal diseases.
In : Clinical aspects of immunology, P.G.H. Gell and R.R.A. Coombs
Ed. pp. 768-773, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1962.

MANSON BAHR P.E.C.

Active immunization in Leishmaniasis.
In : Immunity to Protozoa. P.E.C. Garnham, A.E. Pierce and
J. Roitt Ed. pp. 246, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1963.

MASSEYEFF R.

Immunologie et infestation parasitaire.
In : Immunologie et immunopathologie pratiques.
Journées d'immunologie pratique. pp. 82-94, Estoril. 1972.

MASSONAUD M.

Difficultés du diagnostic de la Leishmaniose viscérale infantile
en dehors d'une région d'endémie.
Thèse Med., Paris, 1974.

MAUEL J., BEHIN R.

Cell-mediated and humoral immunity to protozoan infections (with
spetial reference to Leishmaniasis).
Transplant. Rev., 1974, 19 : 121-146.

MAUEL J., BEHIN R., BIROUM-NOERJASIN, DOYLE J.J.

Survival and death of Leishmania in macrophages.
In : Parasites in the immunized host : mechanisms of survival
pp. 225-242. Ciba foundation symposium 25.
Amsterdam, Associated Scientific publishers, 1974.

MONIER J.C., SEPETJIAN M.

Auto-immunité. Les faits, les mécanismes les hypothèses.
Lyon Med. 1974, 231 : 99-121.

NEAL R.A., GARNHAM P.C.C., COHEN S.

Immunization against protozoal diseases.
Br. Med. Bull., 1969, 25 : 194-201.

NICOLLE C.,

Reproduction expérimentale du Kala-azar chez le chien.
Origine canine probable de cette affection.
Bull. Soc. Path. Exot., 1908, 1 : 188-190.

NICOLLE C., COMTE C.

Origine canine du Kala-azar.
Bull. Soc. Path. Exot., 1908, 1 : 299-301.

OELNITZ M.

La Leishmaniose viscérale infantile.
Concours Med., 1972, 94 : 206-211.

OGILVIE B.M., WILSON R.J.M.

Evasion of the immune response by parasites.
Br. Med. Bull., 1974, 32 : 177-181.

PINSARD N.

Le Kala-azar.
Gaz. Med. Fr., 1971, 78 : 3429-34.

PRESTON P.M., DUMONDE D.C.

Immunology of clinical and experimental leishmaniasis.
In : Immunology of parasitic infections. S. Cohen and E. Sadun
Ed. pp. 167-202, Oxford, Blackwell Scientific publications, 1976.

QUILICI M., RANQUE Ph., RANQUE J.

Etat actuel des Leishmanioses humaines et animales dans la région
provençale.

In : Comptes rendus, Premier multicolloque Européen de Parasitologie
pp. 175-177, Rennes 1971.

RANQUE J., DEPIEDS R., NICOLI R.M.

Les phénomènes d'immunité dans les Leishmanioses.
Path. Biol., 1960, 8 : 99-107.

RANQUE J., CABASSU H.

Les Leishmanioses : Etude plus particulière de l'une de ces zooanthro-
ponoses, le Kala-azar méditerranéen.

Gaz. Med., Fr. 1969, 76 : 2509-2520.

RANQUE J., QUILICI M., DUNAN S.

La leishmaniose viscérale méditerranéenne et son diagnostic immuno-
logique.

Nouv. Presse Med., 1972, 1 : 1363.

RANQUE J.,

Kala-azar.

In : Encyclopedie Médico-chirurgicale-Maladies infectieuses,
8093-A 10-5, 1974.

RANQUE J., QUILICI M., DUNAN S., RANQUE Ph.

Diagnostic immunologique de la Leishmaniose viscérale. 10 années
d'expérience pp. 201-206.

In : Diagnosis of parasitic diseases. Proceedings of an international
colloquium.

Prince Leopold institute of tropical medicine, Antwerp, 6-8 decemb. 74

RANQUE J., QUILICI M., DUNAN S.

Les Leishmanioses dans le sud-est de la France.

Ecologie-épidémiologie -Prophylaxie.

Acta Trop., 1975, 32 : 371-380.

RANQUE J.

Immunological diagnosis of visceral Leishmaniasis.

(10 year's experience).

Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1975, 55 : 579-584.

RIOUX J.A., GOLVAN Y.L., HOUIN R.

Nouvelles stations françaises de Phl. Ariasi Tonnoir, 1921,
Phl. perniciosus Newstead 1911, Phl. mascittii Grassi, 1908
et Phl. Minutus Rondani, 1843.

Ann. Paras. Hum. Comp., 1962, 37 : 630-632.

RIOUX J.A., GOLVAN Y.L., CROSET H.

Ecologie des Leishmanioses dans le Sud de la France : les phlébotomes, échantillonnage. Ethologie.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1967, 42 : 561-603.

RIOUX J.A., GOLVAN Y.L., CROSET H.

Ecologie des Leishmanioses dans le Sud de la France : les réservoirs selvatiques, infection spontanée du renard (Vulpes vulpes L.)
Ann. Paras. Hum. Comp., 1968, 43 : 421-428.

RIOUX J.A., GOLVAN Y.L., HOUIN R., CROSET H., TOUR S.

Résultats d'une enquête écologique sur le foyer Leishmanien des Cévennes méridionales.
Rev. Med., 1970, 18 : 1039-1052.

RIOUX J.A.

Réceptivité comparée de Phl. Ariasi/Rhipicephalus turanicus, vis à vis de Leishmania Donovanii.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1972, 47 : 147-157.

RIOUX J.A.

Ecologie des Leishmanioses dans le Sud de la France, pouvoir infestant comparé des diverses formes de Leishmaniose canine vis à vis de Phl. Ariasi Tonnoir 1921.
Ann. Paras. Hum. Comp., 1972, 47 : 413-419.

RIOUX J.A., LANOTTE G., PERRIERES J.

Ecologie des Leishmanioses dans le Sud de la France. Première mention de l'infestation spontanée de Phlebotomus Ariasi Tonnoir 1921.
Ann. Paras. Hum. Comp. 1973, 48 : 519-522.

ROMAN E., COUDERT J.

Les phlébotomes à Lyon et dans la banlieue lyonnaise.
J. Med. Lyon, 1943 : 185-186.

RUSKIN J., MC INTOSH J., REMINGTON J.S.

Studies on the mechanisms of resistance to phylogenetically diverse intracellular organisms.
J. Immunol., 1969, 103 : 252-259.

SAINT-ANDRE P.

La stimulation de l'immunité à médiation cellulaire dans la lèpre lépromateuse : état actuel du problème.
Med. Trop., 1976, 36 : 80-85.

SCHMUNIS G.A., HERMAN R.

Macrophage activity of thymectomized mice infected with Leishmania Donovanii.
Experientia, 1971, 602-604.

SCHWAB J.H.

Suppression of the immune response by microorganisms.
Bacteriol. Rev., 1975, 39 : 121-143.

SIROL C.B., VEDY J.

La "maladie Leishmanienne" existe-t-elle ?
A propos de la première observation Tchadienne d'un Kala-azar
dit Soudannais.
Nouv. Presse Med., 1972, 1 : 1337-1340.

SKOV C.B., TWOHY D.W.

Cellular immunity to Leishmania Donovan.
I. The effect of T cell depletion on resistance to Leishmania
Donovani in mice.
J. Immunol., 1974, 113 : 2004-11.

SKOV C.B., TWOHY D.W.

Cellular immunity to Leishmania Donovan.
II. Evidence for synergy between thymocytes and lymph node cells
in reconstitution of acquired resistance to Leishmania Donovan
in mice.
J. Immunol., 1974, 113 : 2012-19.

SOCIETE PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE. SPECIA (RHONE-POULENC)

Paris : Ce qu'il faut savoir de la LOMIDINE (2512 R.P. Pentamidine).
Paris : Specia Information Médicale, 1952 : 1-12.

SOCIETE PARISIENNE D'EXPANSION CHIMIQUE (RHONE-POULENC) Paris.

Ce qu'il faut savoir du Glucantime (2168 R.P.)
Paris : Specia Information Médicale, 1950 : 1-16.

STAUBER L.A.

Leishmaniasis.
In : Immunity to parasitic animals. G.J. Jackson, R. Herman,
I. Singer, Ed., pp. 739-765, New-York, Appleton century crofts, 1970.

SYMMERS W. St1.

Leishmaniasis acquired by contagion : a case of marital infection
in Britain.
Lancet, 1960, 1 : 127-132.

TOURAINÉ J.L.

Les déficits immunitaires.
Lyon Med., 1975, 233 : 1223-1237.

TOURAINÉ J.L., HADDEN J.W., GOOD R.A.

Sequential stages of human T lymphocyte differentiation.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74 : 3414-3418.

TURK J.L., BELEHU A.

Immunological spectra in infectious diseases. pp. 101-122.
In : Parasites in the immunized host Mechanisms of survival.
Ciba foundation Symposium 25, Amsterdam, Associated Scientific
publishers, 1974.

UGAZIO A.G., MARCHI A., MONAFO V.,

Rapidly reversible depression of delayed hypersensitivity in two
children with visceral leishmaniasis.
Infection, 1975, 4 : 231-233.

ULRICH M., ORTIZ D.T., DE SALAS B.

Algunos aspectos de la inmunidad humoral y celular en la Leishma-
niasis.
Arch. Hosp. Vargas., 1969, 11 : 148-150.

VERGER P., KAUFMAN J.M., GUILLARD J.M.

Kala-azar infantile en France en dehors des zones d'endémie.
Rev. Med., 1970, 18 : 1065-1071.

WAKSMAN B.H.

Cell-mediated hypersensitivity and intracellular parasitism.
Kekkaku, 1973, 48 : 495-500.

ZUCKERMAN A.

Parasitological review. Current status of the immunology of blood
and tissue protozoa.
I. Leishmania . Ex. Parasitol. 1975, 38 : 370-400.



TABLE DES MATIERES
=====

QU'EST-CE QUE LA MALADIE LEISHMANIENNE	2
EPIDEMIOLOGIE DU KALA-AZAR	27
LE TRAITEMENT DU KALA-AZAR	54
LES OBSERVATIONS	67
DONNEES GENERALES	151
EXPLORATION DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE	161
DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	163
CONCLUSIONS	177
BIBLIOGRAPHIE	179

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (78) 74-40-37